DIE RESORPTION VON CA^{45} AUS DEN VERSCHIEDENEN ABSCHNITTEN DES DARMTRAKTES DER RATTE

Peter Sauer

1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546019_0012

Aus der II. Med. Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. med., Dr. phil. Gustav Bodechtel

DIE RESORPTION VON CA^{45} AUS DEN VERSCHIEDENEN ABSCHNITTEN DES DARMTRAKTES DER RATTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Sauer
aus
Freising

1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Hanns-Christian Moll
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med., Dr. phil. Gustav Bodechtel
Dekan: Prof. Dr. med. Fritz Holle

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Dezember 1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

REUTHER-Druck, München 13, Ainmillerstr. 4

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Historische Fragmente zur Entwicklung der Wasser- und Elektrolytuntersuchungen	1
Versuchsanordnung	4
Mathematische Grundlagen	6
Bestimmung des Verteilungsvorganges	13
Diskussion	18
Ergebnisse	
Resorption von Ca^{45} aus Jejunum, Ileum und Colon	23
Diskussion	32
Beeinflussung der Resorption	35
Ergebnisse bei Verwendung von Ca-ärmerer Lösung	36
Ergebnisse bei Verwendung von Ca-reicherer Lösung	43
Vergleich der Ergebnisse mit Normal-Lösung, Ca-ärmerer und Ca-reicherer Lösung	44
Diskussion	54
Ergebnisse bei Gaben von Aldosteron	67
Diskussion	68
Die Ca-Resorption und ihre klinische Bedeutung	73
Zusammenfassung	79
Literaturverzeichnis	82

Historische Fragmente zur Entwicklung der Wasser- und Elektrolytuntersuchungen

Vor über 100 Jahren faßte JOHN MOORE die Bedeutung der Elektrolyte im Bezug auf das Stoffwechselgeschehen, in der Wirkung auf die Eiweißverbindungen mit den Worten zusammen: ....."what puts life into them is the presence of electrolyts" (1).

Zu diesen Elektrolyten gehört auch das Calcium mit seinen vielfältigen teilweise heute noch unbekannten Eigenschaften und Einflüssen. So erscheint es angebracht, auch bei einem Untersuchungsbericht über den Resorptionsvorgang von Calcium einige Betrachtungen anzustellen, die zeigen sollen, wie lange es dauerte und welche Erkenntnisse notwendig waren, um aus einer gewissen Übersicht heraus spezielle, mathematisch fundierte Untersuchungsmethoden zu entwickeln.

HIPPOKRATES unterschied alles Quellwasser lediglich nach seinem Salzgehalt und leitete davon eine ungünstige Heilwirkung auf Niere und Darm ab, ganz im Gegensatz zu EMPEDOKLES und später zu GALEN. Diese glaubten an einen reinigenden Effekt wie auch SOKRATES, der im Phaedon des PLATON bereits eine Auslaugungstheorie vertrat (2).

CAELIUS AURELIANUS gab im 3. Kapitel des 4. Buches (de ventriculosis) als Heilmittel gegen habituelle Durchfälle Ziegenmilch, in Essig gekochte Eier und gebrannte Flußmuscheln (kohlensaurer Kalk) - Diacocleon genannt - an. AVICENNA (IBN SINA) erkannte den günstigen Einfluß von gebrannten Eierschalen bei Nasenbluten (2). SPALLANZANI legte der Verdauung chemische Vorgänge zugrunde, ein Gedanke, der 1772 von JOHN HUNTER durch die Entdeckung des sauren Magensaftes erweitert wurde. Diese Erkenntnis ließ BASSIANO CARMINATI im 18. Jahrhundert und ebenso den Studenten JOHN YOUNG Untersuchungen führen, die bewiesen, daß das saure Milieu bei Nahrungsaufnahme neutralisiert wurde. Nachdem WILLIAM PROUT ebenfalls an der Wende vom 18. zum 19. Jahrhundert die freie Salzsäure nachgewiesen hatte, JOHANN MÜLLER's Handbuch 1833 die ersten quantitativen Harnanalysen von BERZELIUS veröffentlichte, wurde im 19. Jahrhundert

von TIEDEMANN und GMELIN "eine großartige, erfolgreiche Bearbeitung der gesamten Lehre von der Verdauung, Resorption und Assimilation" als erstes Werk dieser Art herausgegeben (3).

Dadurch wurden das erste Mal die Zusammenhänge zwischen Verdauung, Resorption und Sekretion herausgestellt, was zu umfangreichen Untersuchungen führte, so 1842 WILLIAM BOWMAN und G. LUDWIG zu ihren unterschiedlichen Erklärungen über die Harnentstehung bzw. Zusammensetzung, nachdem um 1700 schon FRIEDRICH HOFFMANN im Urin Säuren als alkalische und ammoniakalische Salze gefunden hatte und daraufhin den normotonen Einfluß von Alkalien in muriatrischen Mineralwässern auf die Darmschleimhaut beschrieb.

Reif für die experimentellen Untersuchungen am Tier wurde die Zeit, als im 19. Jahrhundert die Theorie vom ungeschlossenen Gefäßsystem durch DUTROCHET widerlegt wurde mit der Auffassung vom geschlossenen Blutkreislauf und damit von der Endosmose, der Durchfiltration der Nährflüssigkeit.

Die experimentelle Technik wurde vervollkommnet 1864 durch L. THIRY mit seinen Sekretionsstudien am ausgeschalteten, blind geschlossenen, als Fistel angelegten Darmstück, welches aber noch mit dem Gefäßsystem in Verbindung stand. Dabei erwies sich die Ansicht des von HELMONT als richtig, daß bei der Magendigestion Säure freigesetzt und durch Alkali im Duodenum neutralisiert wurde.

In ähnlicher Weise wurde die Resorption von Salzen aus dem Intestinaltrakt untersucht. Dies geschah meist in Form von Bilanzbestimmungen, bei denen nach oraler Application des Stoffes sein Auftreten oder das seiner Abbauprodukte im Urin und in Faeces festgestellt wurde.

So konnte über den Gesamtumsatz einer Substanz eine Aussage gemacht werden, nicht aber über Vorgänge an einer bestimmten Stelle. Dazu eignet sich eher die "gut-sack-Methode", die Beobachtung an der präparierten Darmschlinge in vitro. Dabei werden aber wiederum die physiologischen Bedingungen weitgehend ausgeschaltet.

Eine Kombination dieser Methoden wurde von KATZENELLENBOGEN (4),

RABINOVITCH (5), DENNIS (6) und BERGER (7) zum ersten Mal durchgeführt. Dazu kam die Möglichkeit der radioaktiven Markierung, die nicht nur eine Vereinfachung der Bestimmungen, sondern auch genauere Studien und vor allem die Beobachtung mehrerer nebeneinander ablaufender oder einander beeinflussender Vorgänge zuließ.

Die Grundlagen für eine Methode, die diese Möglichkeiten ausschöpft und den Bereich solcher Untersuchungen vom Laboratorium auf das Krankenbett erweitert, wurden von SCHOLER (8), CODE (9) und VISSCHER (10) gelegt und von MOLL (11) so vereint und ausgearbeitet, daß heute die Möglichkeit gegeben ist, alle bei der Resorption aufgenommenen Stoffe und ihre Verteilung qualitativ und quantitativ an Tier und Mensch zu bestimmen. Dies wurde von MOLL (11) selbst in Bezug auf Resorption, Nettoresorption und Sekretion von $Na^{22/24}$, D_2O und K^{42} am Magen-Darmtrakt (auch unter Einfluß der Nebenniere) durchgeführt.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden unternommen, um:

1. die Resorption von Ca^{45} aus dem Jejunum, Ileum und Colon zu bestimmen,
2. den Einfluß von Ca-Konzentrationsänderungen auf die Resorptionsraten zu ermitteln,
3. die Beziehung zwischen Ca-Resorption und Aldosteronaktivität zu prüfen.

Versuchsanordnung

Zur Erläuterung der Versuchsanordnung sei ein Experiment als Beispiel angeführt.

Als Versuchstiere dienten weiße männliche Ratten des Spraque-Dawly-Stammes mit einem Gewicht über 250 g. Bei Versuchsbeginn wurde die Anaesthesie mit Narkoseäther eingeleitet, dann mit 100 mg = 1 ml Nembutal (5-Aethyl-5(1-methylbutyl) -barbitursaures Natrium von ABBOTT) pro kg Körpergewicht, welches intraabdominal injiziert wurde, fortgeführt. In fixierter Rückenlage wurde die Arteria femoralis an der hinteren Extremität freipräpariert, ein Venenkatheter aus Plastik (Nr. 00) von DUBERNARD eingeführt und durch Ligaturen befestigt. Aus diesem Gefäß wurde nach schneller Verabreichung der Testlösung in die Vene oder in den Darmabschnitt Blut zu vorher festgelegten Zeiten gewonnen. Nach Beendigung des Experimentes töteten wir das Versuchstier durch intracardiale Injektion von Nembutal.

Von den erhaltenen Proben entnahmen wir mit einer Einstellspritze 0,2 ml, die vorher durch Vergleichsuntersuchungen mit Pipetten zur größeren Genauigkeit festgelegt worden waren. Diese Menge wurde auf Plättchen aus dreifacher Schicht Josephspapier (der Fa. CARL SCHLEICHER & SCHÜLL, Dassel) mit einem Ø von 30 mm und paraffiniertem Rand verteilt. Nachdem die durchtränkten Scheiben in einer Spannvorrichtung unter dem Föhn getrocknet waren, befestigten wir sie mit Tesa-Doppelklebefolien auf Präparate-Schälchen PRS 5606 (Alu eloxiert ebenfalls mit einem Ø von 30 mm) von der Fa. FRIESEKE und HOEPFNER (Erlangen-Bruck). Dann wurden die Präparate mit dem Methandurchflußzähler FH 407 unter Verwendung eines automatischen Probenwechslers FH 516 (für 30 Präparate) gezählt. Das Strahlungsmeßgerät FH 90 wurde dabei auf die Spannung 2650 V des FH 407 eingestellt. Gekoppelt damit war der Zeitdrucker FH 449. Auf diese Weise konnten nach der Einstellung der Impulsvorwahl (10^3) auf dem Strahlungsmeßgerät die gedruckten Zeiten zur Berechnung der Impulse pro Minute herangezogen werden. Um die Aktivitäten sämtlicher Versuche miteinander vergleichen zu können, wurden die Impulse mit den Zerfallsfaktoren (12) für die entsprechenden Zeiten nach Abzug des Nulleffektes multipliziert. Die Zerfallsfakto-

ren wurden den wissenschaftlichen Tabellen von GEIGY entnommen. Zu bemerken ist noch, daß bei jedem Versuch ein Standardpräparat der Verdünnungslösung, eine Probe des Spritzenspülwassers und eine Probe des Darmspülwassers, sowie 2 Nulleffektblättchen mitgezählt wurden. Die zur Verabreichung der Lösung verwendete Spritze wurde in 50 ml aqua dest., das resezierte Darmstück in 100 ml 0,9%iger NaCl-Lösung gespült. Die Einstellspritzen wurden nach jeder Probeentnahme in fünf mit aqua dest. gefüllten Gläsern jeweils 5mal gespült, wobei das aufgezogene Wasser verworfen wurde. Vorausgehende Probeuntersuchungen hatten gezeigt, daß diese Spülmethode genügte, um eventuell in der Spritze noch vorhandene radioaktive Reste zu entfernen. Nach Versuchsende stellten wir die Größe des Darmabschnittes planimetrisch fest. Die nun folgenden Berechnungen führten wir mit dem MONROE-Rechenautomaten CSA der DEUTSCHEN MONROE SWEDA G.m.b.H. Düsseldorf durch.

Mathematische Grundlagen (13)

SCHOLER und CODE erkannten 1954 bei Resorptionsuntersuchungen aus dem Verdauungstractus mit radioaktiven Substanzen, daß die Einstellung der arteriellen Blutkonzentration sich aus zwei Komponenten zusammensetzt, nämlich der Resorptionsrate und der Verteilungsrate. Dabei bezieht sich die Resorptionsrate auf die Aufnahme einer Substanz durch die Schleimhaut in den Blutkreislauf, während die Verteilungsrate den Substanzverlust aus der Blutbahn in die Gewebe und Flüssigkeitsräume erklärt und demnach auch als Schwundrate bezeichnet werden kann. Beide Vorgänge miteinander in Bezug auf die Zeit koordiniert ermöglichen uns über den Resorptionsvorgang nicht nur qualitative, sondern vor allem quantitative Angaben zu machen. Dazu bedarf es einer Aussagemöglichkeit, in welcher Höhe und mit welcher Geschwindigkeit das zu untersuchende Isotop in die Blutbahn aufgenommen, aus der Blutbahn abgegeben und im Körpergewebe verteilt wird. Diese ist gegeben in der Aufstellung einer Gleichung, die einer exponentiellen Funktion entspricht. Die Geschwindigkeit bleibt ziemlich konstant, während die Resorptionsrate abhängig ist vom Milieu des Resorptionsortes und den darauf einwirkenden Einflüssen. Zur Durchführung dieser Berechnungen müssen also aus den experimentell gefundenen Werten zwei Größen bekannt sein:

1. Die arterielle Blutkonzentration des Isotops während des Resorptionsvorganges zu bestimmten Zeiten, dargestellt in der Blutkonzentrationszeitkurve, und
2. der Geschwindigkeit, mit der das Isotop die Blutbahn wieder verläßt, um im Körper verteilt zu werden, dargestellt in der Verteilungs- oder Volumenverdünnungskurve.

Die Blutkonzentrationszeitkurve bezieht sich - wie der Name schon sagt - auf die Aktivitätskonzentration in den arteriellen Blutproben (0, 2 ml), die während des Resorptionsvorganges zu den bestimmten Zeiten abgenommen wurden. Um sämtliche Werte miteinander vergleichen zu können, war es notwendig, daß man die verschiedenen Gewichte der Versuchstiere mitberücksichtigte, die gleiche Menge an radioaktiver Substanz jeweils verabreichte und vor Versuchsabschluß die für die Untersuchung verwendete Darmschlinge entfernte und auswusch. Bei den Experimenten wurde der Resorptionsvorgang nach 60 Minuten abgebrochen. Dadurch konnte bis zur Einstellung des Gleichgewichtes (Equilibrium) nichts mehr resorbiert werden. Es

zeigte sich, daß 60 bzw. 90 Minuten nach diesem Zeitpunkt keine meßbare Änderung der Blutaktivität mehr auftrat, was uns zu der Annahme berechtigte, den 60-Minuten-Wert als Konzentration gleicher Verteilung anzusehen. Diese Gleichgewichtskonzentration, gleich 1, 0 gesetzt, und die einzelnen zu bestimmten Zeiten festgestellten Konzentrationen durch diesen Wert geteilt ermöglichen erst einen Vergleich und eine Beurteilung sämtlicher Experimente miteinander.

Die Verteilungskurve setzt sich aus den Blutkonzentrationswerten bzw. gemessenen Aktivitätswerten zu vorher festgesetzten Zeiten nach rascher intravenöser Injektion zusammen. Im Laufe der Verteilung kommt es zu einem Konzentrationsabfall, der bedingt ist durch einen Anstieg des Verteilungsvolumens. Tritt keine Aktivitätsänderung mehr auf, so hat das Isotop ebenso wie das natürlich bzw. normalerweise vorkommende Element den Punkt gleichmäßiger Verteilung erreicht. Dieser Wert ebenfalls gleich 1, 0 gesetzt dient wiederum als Bezugssystem für die Korrektur der einzelnen Aktivitätskonzentrationen, um die Experimente vergleichen zu können.

Der arterielle Verteilungsvorgang entspricht einer Exponentialfunktion, d.h. die Konzentration rasch intravenös applizierter Isotopen schwindet gemäß einer exponentiellen Funktion. Man kann damit die Verteilung, Verdünnung, Schwundrate oder Abnahmegeschwindigkeit gleichermaßen ausdrücken. Denn ist die Konzentration gleicher Verteilung oder das Equilibrium erreicht, tritt keine Anreicherung mehr auf. Dieser Zustand entspricht einem konstanten Verhältnis von radioaktivem und stabilem Element, zwischen Indikator- und nicht markiertem Calcium. Hierauf erfolgt ein gleichförmiger Abfall durch Ausscheidung des "Tracer" in Urin, Stuhl und Schweiß.

Trägt man - wie in Abbildung 1 - auf halblogarithmischem Papier die Mittelwerte der einzelnen Versuchsgruppen

$$\left(\frac{\text{Konzentration}}{\text{Konz.}_{\text{Equ}}} - 1\right) \quad \text{(als Ordinate)}$$

gegen die Zeit (als Abszisse) auf, vermag man die verschiedenen Komponenten des jeweiligen Verdünnungsvorganges zu ermitteln und zur Darstellung zu bringen. FLEXNER (14) und SOLOMON (15) zeigten, daß die Verdünnungsvorgänge natürlichen Exponentialfunktionen folgen, die sich in folgender Gleichung beschreiben lassen:

$$\text{Konz.}_t = Ae^{-at} + Be^{-bt} + C_{\text{Equ.}}$$

Konz.$_t$ = Konzentration des Isotops zur Zeit t nach seiner intravenösen Injektion z. Zt. 0

A bzw. B = Ordinatenschnittpunkte

e^{-at} bzw. $e^{-bt} = e^{-\lambda t} = e^{-x}$ = Neigungswinkel der Geraden

Man liest die Ordinatenpunkte von der Kurve ab, während die Neigungswinkel der dazugehörigen Geraden entsprechend folgender Formel berechnet werden:

$$A_t : A_o = e^{-\lambda t}$$

wenn $\lambda t = x$

dann $A_t : A_o = e^{-x}$

A_o = Ordinatenschnittpunkt z. Zt. 0

A_t = Ordinatenschnittpunkt z. Zt. t

Da der Wert für x der Tabelle der natürlichen Exponentialfunktionen (16) entnommen werden kann und $x = \lambda t$ ist, läßt sich $\lambda = \frac{x}{t}$ ausdrücken, wodurch die jeweiligen Werte für a bzw. b erhalten werden. Auf diese Weise kann also die Neigung der Geraden nach dem Wert der natürlichen Exponentialfunktionen errechnet werden und somit eine Gleichung aufgestellt werden, die einem bei Einsetzen eines beliebigen aus dem Resorptionsvorgang ermittelten Wertes (Blutkonzentrationszeitkurve) die prozentuale Verteilungsgröße zu diesem Zeitpunkt angibt.

Denn, wie bekannt, gelangen die aus dem Intestinaltrakt resorbierten Substanzen nach Passage der Darmwand in das Pfortadersystem, um über die Leber in das allgemeine Kreislaufsystem zu gelangen. Derselbe Vorgang vollzieht sich mit den Ca^{45}-Ionen, bevor sie in Proben aus der Arteria femoralis entnommen werden. Nach der vorliegenden Methode soll die Menge des resorbierten Isotops quantitativ erfaßt werden. Dafür ist der Vergleich der Verdünnungskurven nach peripher und portal intravenöser Injektion von Wichtigkeit. Es mußte festgestellt werden, ob und inwieweit die portale intravenöse Verabreichung durch eine periphere ersetzt werden kann. Diese Prüfung wurde aber hier nicht vorgenommen, sondern es wurden die Ergebnisse hierüber von SCHOLER (8), HIGGINS (17), REITEMEIER (18) und GROISSER (19) für

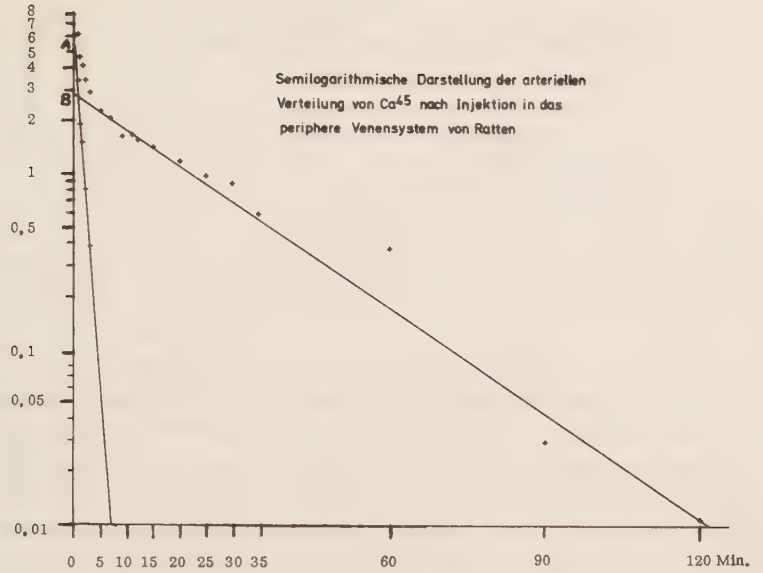

Abbildung 1

Natrium und Wasser bei peripherer Verabreichung, von MOLL (11) von Natrium, Kalium und Wasser bei peripherer und portaler Verabreichung zugrundelegt. Dabei erwies sich zwar ein Unterschied zwischen den beiden Schwundraten, der aber so gering ist, besonders nach 7, 5 Minuten, daß die Berechnung der Resorptionsraten nur unwesentlich beeinflußt wird.

Als Zeitpunkt gleicher Verteilung wurde die Zeit von 120 Minuten gewählt. FORBES (20) und EDELMANN (21) gaben als Ende des Verteilungsvorganges 18 - 24 Std. für Na an, REITEMEIER (18) 3 - 24 Std. für Na und BEST und TAYLOR (22) 3 Std. für Ca an. Es konnte aber nach der hier gewählten Zeit kein Unterschied zwischen arteriellen und venösen Blutproben festgestellt werden. Im übrigen genügt für diese Experimente nach der Methode nach MOLL (11), SCHOLER (8), CODE (9) und VISSCHER (10) zur Bestimmung des Equilibriums der Zwei-Stunden-Wert, der bereits keinen großen Unterschied mehr zum 90-Minuten-Wert aufweist.

Nun ist es möglich, das Verteilungsvolumen für eine bestimmte Zeit in Prozent des Gesamt-Verteilungsraumes (V_t) zu berechnen, indem man die

Gleichgewichtskonzentration gleich Aktivität zur Zeit des Equilibriums ($K_{Equil.}$) durch die Aktivitätskonzentration zu der bestimmten Zeit (K_t) teilt.

$$V_t = \frac{K_{Equil} \quad (\text{Imp/Min.})}{K_t \ (\text{Imp/Min.})} \times 100$$

wenn $K_{Equil} = 1.0$

dann ist $V_t = \frac{1.0}{K_t} \times 100$

Bringt man den durch die Resorption im Kreislauf bedingten Zuwachs in Beziehung zur Verteilung, so kann man folgenden Ablauf feststellen:

Die Menge des in der ersten Zeiteinheit vom Verdauungstraktus in das Blut aufgenommenen Stoffes - in unserem Fall des Isotops - zeigt eine gewisse Aktivität, die durch den Verteilungsvorgang in der zweiten und allen folgenden Zeiteinheiten immer mehr abnimmt. Im Laufe der Resorption wird aber dauernd weiteres Tracer-Material aufgenommen, was bedeutet, daß in der zweiten Zeiteinheit und in den folgenden wiederum Mengen aufgenommen werden, die sich hinsichtlich ihres Schwundes ebenso verhalten wie die erst resorbierte Menge. Es entsteht also ein Bild von überlagerten Stufen fallender Konzentrationsquanten, wie sie Abbildung 2 (übernommen von MOLL) zeigt.

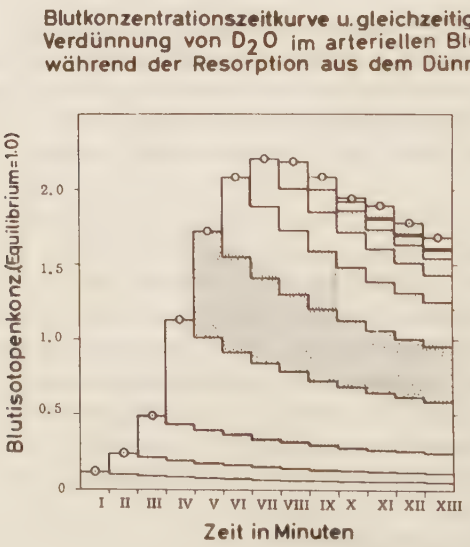

Abbildung 2

Der hohe stufenförmige Anstieg bei der Resorption entspricht der Blutkonzentrationszeitkurve, und die fortschreitend sanftere, stufenförmige Abnahme stellt die Volumen -Verdünnungskurve dar. Die Resorptionsdauer ist in einheitliche Zeitperioden aufgeteilt. Die offenen Kreise stellen die arteriellen Blutaktivitäts-Konzentrationen (K_{Tn}) zu verschiedenen festgesetzten Zeiten des Resorptionsvorganges dar, wie sie im Experiment erhalten werden. Die Höhe der Aktivitäts-Konzentration ist bestimmt durch die Menge aufgenommenen Isotops sowie durch die Größe des Verteilungsvolumens. Mit fortschreitender Zeit nimmt die aufgenommene Menge im Blut gemäß der Verteilung ab, was in der Abbildung 2 (Seite 10) durch verschieden schattierte Komponenten dargestellt ist.

Will man diesen jetzt bildhaft dargelegten Vorgang schrittweise berechnen, so kann man folgendermaßen vorgehen:

1. Durch Multiplikation der Konzentration (K_t) mit dem Volumen (V_t) wird die in der Zeiteinheit aufgenommene Menge (Q_t) errechnet und zwar in Prozent der zur Resorption angebotenen Gesamtdosis. Dies gilt für sämtliche in bestimmten Zeiteinheiten resorbierten Quanten ($Q_t = K_t \times V_t$);
2. Im Rahmen der Verdünnungskurve nimmt die Aktivitätskonzentration reziprok der Zunahme des Verteilungsvolumens ab.
3. Alle Teilmengen zusammengenommen ergeben also für einen bestimmten Zeitabschnitt eine Gesamtkonzentration (K_{Tn}), die sich aus der Summe der bis zu diesem Zeitpunkt aufeinandergefügten Einzelaktivitätskonzentrationen einschließlich ihres Schwundes bis zu diesem Zeitpunkt zusammensetzt:

$$(K_{Tn} = K_I + K_{II} + K_{III} + \ldots\ldots\ldots K_{N-I} + K_N)$$

Kurz ausgedrückt setzt sich die Gesamtkonzentration aus zwei Komponenten zusammen: Einerseits der Summe an Konzentrationen, die resorbiert und im Verdünnungsvorgang geschwunden sind, andererseits der Konzentration, die in dieser Zeiteinheit durch die aufgenommene Menge bestimmt wird. So läßt sich z.B. die erste Fraktion des resorbierten Isotops n Zeitperioden im System zurückverfolgen und die Konzentration dann ausdrücken als

$$K_{Tn} = \frac{Q_I}{V_n} + \frac{Q_{II}}{V_{n-1}} \ldots\ldots\ldots \frac{Q_N - 1}{V_2} + \frac{Q_N}{V_1}$$

oder

$$Q_N = V_1 \quad K_{Tn} - \left(\frac{Q_I}{V_n} + \frac{Q_{II}}{V_{n-1}} + \frac{Q_N - 1}{V_2} \right)$$

Will man also die Gesamtmenge an resorbierter Substanz feststellen und diese für jede beliebige Zeit bestimmen können, muß man von der ersten Periode beginnend schrittweise die Berechnung fortführen, wobei statt der Konzentrationen auch Quantitäten gesetzt werden dürfen, weil man ja am Ende die Menge wissen will, die resorbiert wurde. Daher gilt:

$$Q_{Tn} = Q_I + Q_{II} + Q_{III} \ldots\ldots\ldots Q_N$$ (= Gesamtmenge resorbiert in % der zu Beginn des Experiments in den Darm verabreichten Menge.)

Die rechnerische Ermittlung der Resorptionsgrößen aus den verschiedenen Segmenten des Darmtraktes erfolgte aus der Iteration von Blutkonzentrationszeitkurve und Schwundrate im arteriellen Blut. Es waren also zu ihrer Bestimmung zwei getrennte Versuche nötig; der eine, um die Resorptionsraten zu erfassen - wobei unter Resorption lediglich die Bewegung des Ion vom Darmlumen in die Blutbahn zu verstehen ist (ausgedrückt in % der zu Beginn des Experimentes in den Darm verabreichten Menge des Isotops), der andere, um die Schwundraten festzustellen.

Bestimmung des Verteilungsvorganges

Die Verdünnungskurve von Ca^{45} wurde auf Grund von 16 Experimenten ermittelt, bei denen das Isotop rasch unter Sicht in einen Ast der Vena femeralis injiziert worden war. Es wurden 0, 2 ml der auf das Hundertfache verdünnten Ausgangslösung zusammen mit 0, 1 ml Liquemin (= 500 I.E. Heparin) von DEUTSCHE HOFFMANN - LA ROCHE zur Verhinderung der Blutgerinnung appliziert. Die Testlösung hatte folgende Zusammensetzung:

Kationen:

K^+	0, 0006 µval
Na^+	0, 0410 "
Ca^{++}	0, 0185 ", davon 0, 0011 µval Ca^{45}
Mg^{++}	0, 0140 "
Fe^{++}	0, 0001 "
Na^{++}	(0, 000002) µval

Anionen:

Cl^-	0, 0298 µval
SO_4^{--}	0, 0055 "
HCO_3^-	0, 0389 "
NO_3^-	0, 0001 "

Undissoziierte Stoffe:

H_2SiO_3	0, 0009 µmol

(Die Ausgangslösung war mit Kondrauer Madonnenbrunnen als Verdünnungsmittel hergestellt worden, wobei die gasförmigen Stoffe durch Erhitzen abgedampft wurden. Die Verdünnung der Injektionslösung erfolgte mit dest. Wasser.)

Die Proben wurden 0, 5, 1, 0, 1, 5, 2, 0, 3, 0, 5, 0, 7, 0, 9, 0, 11, 0, 15, 0, 20, 0, 25, 0, 30, 0, 35, 0, 60, 0, 120, 0 Minuten nach Verabreichung entnommen.

Ergebnis:

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 (S. 15/16) zusammengefaßt.
Sie zeigen, daß nach 100 Minuten kein Abfall der Isotopenkonzentration mehr erfolgte. Es wurde daher bei 2 Stunden die Konzentration gleicher Verteilung angenommen und der Versuch beendet.

Tabelle 1: Schwundrate von Ca^{45} im arteriellen Blut von Ratte

T Nr.	0, 5'	1'	1, 5'	2'	3'	5'	7'	9'
I	5, 20	4, 43	4, 24	5, 20	3, 06	2, 36	2, 39	2, 33
II	6, 59	5, 36	5, 23	4, 21	3, 46	3, 16	3, 08	2, 86
III	4, 99	3, 90	3, 06	2, 99	2, 84	2, 59		2, 11
IV	7, 52	5, 73	4, 18	4, 15	3, 70	2, 90	2, 71	2, 56
V		4, 86	4, 39	3, 73	3, 58	2, 49	3, 02	2, 62
2	6, 192	5, 385		4, 365	3, 923			
3	6, 815	5, 222	5, 543	3, 642	2, 642	2, 889	2, 593	2, 370
4					3, 894		3, 364	2, 712
5	7, 500		6, 671	6, 000	4, 408	4, 763	3, 737	
6	6, 898		5, 111		3, 897			
7					4, 632	4, 026	3, 158	2, 211
8	9, 833	6, 744	7, 178	5, 078	4, 222	3, 633	2, 789	3, 522
9	7, 473	5, 718	4, 748	4, 153	3, 176		3, 344	2, 481
10	8, 021	6, 531	5, 271	4, 594	3, 688	3, 635	2, 823	2, 885
11	7, 690		4, 922		6, 748	3, 029	3, 893	3, 049
12	7, 457	7, 464	5, 841			3, 471	2, 848	2, 261
S	92, 179	61, 344	66, 385	48, 112	57, 870	38, 946	39, 749	33, 971
n	13	11	13	11	15	12	13	13
M	7, 091	5, 577	5, 107	4, 374	3, 858	3, 246	3, 058	2, 613
$\pm s$	1, 245	1, 034	1, 082	0, 831	0, 975	0, 700	0, 436	0, 400
$\pm s_M$	0, 345	0, 312	0, 300	0, 251	0, 252	0, 202	0, 121	0, 111

T = Abnahmezeit in Minuten; Nr. = Nummer des Experimentes; S = Sum

M = Mittelwert der Schwundraten; s = Standardabweichung; s_M = Standa

breichung des Isotops in das periphere Venensystem

12'	15'	20'	25'	30'	35'	60'	90'	120'
3, 24	2, 50	2, 63	2, 25	1, 93		1, 28		1, 000
2, 14	1, 78	2, 49	1, 92	1, 35	1, 28			1, 000
1, 88	2, 03	2, 02		1, 69		1, 22	1, 01	1, 000
2, 58	1, 71	1, 90		1, 71		1, 34	0, 75	1, 000
2, 30	2, 12			1, 85		1, 36		
2, 346		1, 839	1, 506	1, 444	1, 284	1, 259		1, 000
1, 652	2, 924	2, 227	1, 848	1, 970	1, 818	1, 394	1, 500	1, 000
4, 263	3, 039	1, 987	1, 882	2, 079	1, 368	1, 132		1, 000
	2, 474	1, 803	1, 947	1, 947	1, 632	1, 395		1, 000
	3, 044	2, 989	2, 711	2, 444	2, 122	1, 722		1, 000
	1, 771	1, 908	1, 580	1, 649	1, 634	1, 130		1, 000
	2, 813	2, 344	1, 990	2, 198	1, 573	1, 438	1, 302	1, 000
		1, 854			1, 524	1, 748		1, 000
	2, 667	2, 478	2, 065	2, 174	1, 732	1, 507		1, 000
20, 401	28, 872	28, 469	19, 699	24, 435	15, 967	17, 925	4, 562	13, 000
8	12	13	10	13	10	13	4	13
2, 550	2, 406	2, 190	1, 970	1, 880	1, 597	1, 319	1, 028	1, 000
0, 837	0, 510	0, 374	0, 332	0, 316	0, 265	0, 200	0, 332	0, 000
0, 296	0, 147	0, 104	0, 105	0, 088	0, 084	0, 055	0, 166	0, 000

wundraten; n = Anzahl der Experimente;

Mittelwertes.

Die Mittelwerte dieser Konzentrationen wurden auf halblogarithmisches Papier gegen die Zeit aufgetragen, wie in Abbildung 1 zu ersehen ist. Dadurch konnten die Exponentialfunktionen dargestellt werden. In diesem Fall setzte sich die Exponentialfunktion aus zwei Gliedern zusammen, die den Verdünnungsvorgang in folgender Gleichung beschreiben:

$$\text{Konz.}\,t = 5{,}4\, e^{-0{,}884\, t} + 2{,}8\, e^{-0{,}0462\, t} + 1$$

Die graphische Darstellung der Mittelwerte erfolgte in Abbildung 3.

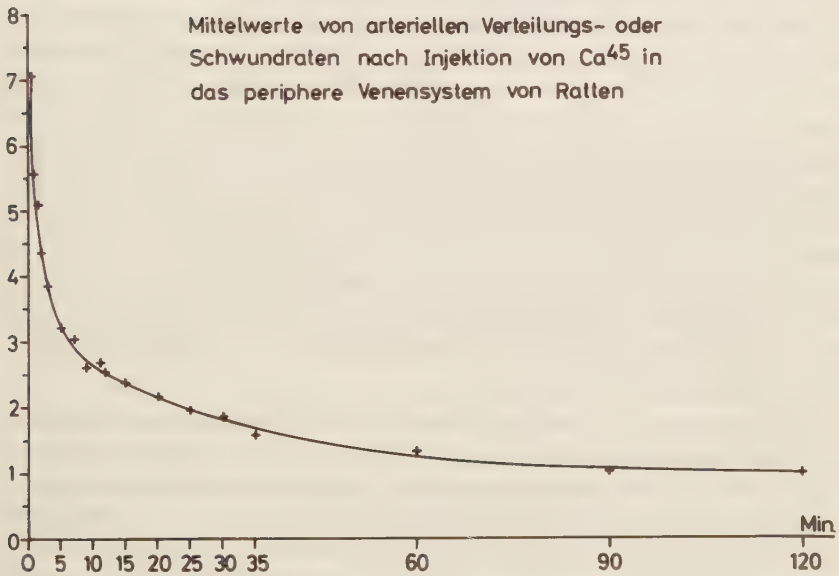

Abbildung 3

Die zwei Komponenten der Isotopenkonzentration sind deutlich aus der Kurve ersichtlich. Der steile Abfall in den ersten 3 Minuten ist mit der raschen Verteilung und der damit verbundenen Bilanzerhöhung in den extracellulären Flüssigkeitsräumen zu erklären. Die darauffolgende sanftere Neigung kann man als ein Einpendeln des Verteilungsvorganges bis zur Einstellung des Gleichgewichtes nach 2 Std. betrachten, nachdem auch eine Anreicherung der verschieden stark versorgten Organe erfolgt ist.

Diskussion

Da über die Verteilung von Ca nach intravenöser Applikation die Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Autoren sehr gering waren, wurde auf vergleichbare Untersuchungen über Na zurückgegriffen, obwohl die Verteilung der 2-wertigen Ca-Ionen in mancher Beziehung andersartig als die der einwertigen Kationen verläuft. Verantwortlich dafür ist offensichtlich die Bildung schwer löslicher Ca-Salze bzw. Ca-Komplexe. Von HEVESY (23, 24), HAHN und von HEVESY (25, 26, 27) wiesen nach, daß Na^{24} bereits in der ersten Minute zur Hälfte aus dem Blut in den übrigen Extra-Zellularraum beim Kaninchen übergeht. Für den Menschen machten BURCH und Mitarbeiter (28) mit dem Schwund eines Drittels der verabreichten Lösung Angaben über den gleichen Zeitraum. Demnach kann angenommen werden, daß bereits nach wenigen Minuten ein Gleichgewichtszustand erreicht ist, nach dem sich die Ca^{45}-Lösung mit dem Blut in ungefähr derselben Zeit vermischt hat. In der folgenden Zeit ändert sich mit dem langsamen Übergang in die einzelnen Organe der vorläufige Gleichgewichtswert. Der Verteilungsablauf vollzieht sich also nach zwei Prinzipien (29):

1. Das Steady-state, bei dem eine Proportionalität zwischen aktiven Ionen in sämtlichen Räumen bzw. Organen zu den inaktiven Ionen besteht. Dies ist gleichbedeutend mit der Feststellung, daß in allen beteiligten Räumen dieselbe spezifische Aktivität ($A_{spez.}$) besteht. Damit ist die Gesamtaktivität ($A_{ges.}$) des Organismus proportional dem Gesamtgehalt des vorkommenden bzw. zu untersuchenden Elementes, in unserem Fall Ca. Multipliziert man die spezifische Aktivität, die von einem Ort z.B. vom Serum bekannt ist, mit der gemessenen Aktivität, so erhält man den Ca-Gehalt für das betreffende Organ. Es gilt: $m = A_{ges.} \times A_{spez.}$, wobei m die Gehaltsgröße in g darstellt, wenn die spezifische Aktivität auf 1 g bezogen wurde. Es konnte festgestellt werden, daß die Austauschvorgänge mit verschiedener Geschwindigkeit erfolgen, was wohl der Beteiligung der einzelnen Parenchymzellen zuzuschreiben ist.

2. Die Verteilungsgeschwindigkeit kann als chemische Reaktion erster Ordnung betrachtet werden, was einer formalen Identifizierung mit dem radioaktiven Zerfall gleichkommt. Denn die Abdiffusion ist proportional der jeweils vorhandenen Konzentration. Das entspricht dem 1. FICK'schen Diffusionsgesetz für die Grenzbedingung einer konstanten Diffusionsstrecke, konstanter Verteilungsräume unter Vernachlässigung einer Rückdiffusion. Formelmäßig ausgedrückt ist:

$$(c_t = c_o \times e^{-kt}),$$

wobei k (Geschwindigkeitskonstante des Diffusionsvorganges) als reziprokes Maß Ausdruck für die Aktivierungsenergie ist, die zur Überwindung der Diffusionshindernisse, wie Reibung, Membranwiderstand, notwendig ist. MERTZ und EPPLER (30) faßten diese Faktoren unter dem Begriff "integrative Permeabilitätsfaktoren" zusammen. Auf Grund des exponentiellen Kurvenverlaufes kann man wie bei einer Boltzmann-Verteilung jedem Teilchen, so den hier verabreichten Ca-Ionen, die gleiche Wahrscheinlichkeit für einen Übertritt in eine bestimmte Richtung in benachbartes Gewebe in der Zeit t zubilligen.

Zur Betrachtung der Verteilungsvorgänge sind die eingeführten Begriffe der physikalischen und biologischen Halbwertszeit von Bedeutung. Die physikalische Halbwertszeit als reziproker Wert der physikalischen Zerfallskonstanten (für Ca^{45} 160 Tage) wurde, wie bereits berichtet, durch Korrektur mit den Zerfallsfaktoren einkalkuliert. Die biologische Halbwertszeit befaßt sich mit der Erneuerungsgeschwindigkeit (turn-over-rate) der Substanzmenge im betrachteten Raum und ist somit die Konstante für Verteilungs- oder Stoffwechselprozesse. Ihre Probleme sind die der Rückdiffusion und des gleichzeitigen Überganges in mehrere Räume. Die Lösung hierfür ist in der ermittelten Exponentialgleichung mit den zwei Gliedern zu finden. Denn jeder Ansatz, der den gleichzeitigen Übergang aus einem Raum in mehrere angrenzende zu beschreiben hat, führt zu einer Folge von mindestens ebensovielen Exponentialgliedern. So wurde von FLEXNER und Mitarbeitern (31) und SWEET und Mitarbeitern (32) bereits 1948 festgestellt, daß die Na-Diffusion aus dem Plasma nur durch eine Gleichung mit mindestens 2 Exponentialgliedern beschrieben werden kann.

So wichtig für den Verteilungsvorgang im lebenden Organismus der Gebrauch mathematischer Formulierungen ist, so bedeutungsvoll ist die Berücksichtigung der biologischen Gesichtspunkte, die erst die Erklärung von Zusammen-

hängen zulassen. Es wurde schon darauf hingewiesen, daß die Beobachtungen bei anderen Untersuchungen mit Ionen nicht ohne weiteres auf Ca übertragen werden dürfen. Solche Analogien sind schon deswegen falsch, weil jedes Element eigene Funktionen zu erfüllen hat.

Die Voraussetzungen, die der Organismus für die Verteilungsvorgänge mitbringt, sind

1. die Transportflüssigkeit, das Blut mit seiner Gesamtzirkulationszeit ausgedrückt in ml/kg Körpergewicht / Zeiteinheit in sec. ALTMANN (33) stellte fest, daß die Dauer, die das gesamte Blutvolumen benötigt, um einmal das gesamte Gefäßsystem zu durchströmen, für den Menschen 58,7 Sekunden und für die Ratte 1,14 Sekunden beträgt. Daraus ist ersichtlich, daß die Verteilung und somit die Gleichgewichtseinstellung am Versuchstier Ratte sehr viel schneller vor sich geht, als beim Menschen

2. der Übergang in die Verteilungsräume, der abhängig ist von der Konzentration in ihnen und von der Durchlässigkeit bzw. dem Widerstand "biologischer Membranen". So ist auch zu erklären, daß es erst verhältnismäßig spät zum Gleichgewicht in den einzelnen Organen kommt, was in gewisser Hinsicht schon aus dem verschiedenen Ca-Gehalt ersichtlich ist. Hier mögen einige Beispiele einen vergleichenden Überblick über die Verhältnisse bei Mensch und Ratte geben:

	Mensch (34)	Ratte (35)
	100 g Gewebe enthalten g Ca	100 g Gewebe enthalten g Ca (Fr = Frischsubstanz; Tr = Trockensubstanz; A = Asche)
Gesamtkörper	2, 01	
Skelet	11, 00	37, 5 (A)
Schilddrüse	0, 034	
Uterus	0, 022	
Nieren	0, 02	0, 01 (Tr Hund)
Haut	0, 020	0, 023 - 0, 042 (Tr)
Lungen	0, 017	0, 042 - 0, 221 (Tr Hund)
Pankreas	0, 017	
Nebennieren	0, 016	
Darm	0, 014	
Gehirn	0, 012	0, 100 - 0, 264 (Tr)
Leber	0, 012	0, 013 - 0, 020 (Fr)
Blutserum	0, 011	0, 0085 (Fr) (36)

Mensch		Ratte	
100 g Gewebe enthalten	g Ca	100 g Gewebe enthalten	g Ca
Herz	0, 01		0, 011 (Fr)
Milz	0, 01		0, 007 - 0, 0332 (Tr Hund)
Testes	0, 009		
Skeletmuskel	0, 007		0, 0025 - 0, 021 (Fr)
Blutkörperchen	0, 001		

Der Widerstand, der an den Grenzen der Verteilungsräume den durchtretenden Stoffen entgegengesetzt wird, läßt sich am ehesten durch die Klärung des Begriffs "biologische Membran" deuten. Eine biologische Membran wurde von USSING 1954 (37) als eine Zone im Organismus definiert, an der ein Widerstand für die Diffusion von Lösungen besteht und zwar unterschiedlich gegenüber benachbarten Phasen. Die für die Membranpassage in Frage kommenden verschiedenen Mechanismen wurden von HOGBEN (38) - wie folgt - bezeichnet:

a) uneingeschränkte, einfache Diffusion
b) aktiver Transport
c) geförderte Diffusion
d) Austauschdiffusion
e) eingeschränkte Diffusion
f) Flüssigkeitsdruck von Lösungsmitteln
g) Pinocytose
h) Phagocytose

WOOLLEY (39) erklärt sich unter anderem den Ca-Ionen-Transport in die Muskelzelle über eine Hormonsteuerung. Dadurch, daß die Zellmembran Lipoidschichten aufweist und die Ca-Verbindungen meist wasserlöslich sind, besteht keine Durchtrittsmöglichkeit. Erst durch die Bindung z.B. an ein Receptor-Serotonin-System entsteht ein fettlöslicher Komplex, der durch die hohe Affinität an die Lipoidschicht die Membranbarriere überwinden kann. Im Innern der Zelle erfolgt eine enzymatische Aufspaltung in Receptor, Serotonin und Ca-Ionen, die nun der Actomyosinkontraktion mit ATP zur Verfügung stehen. GILBERT und FENN (40) fanden, daß ein Anstieg oder ein Abfall des Extracellular-Calcium einen fast proportionalen Anstieg oder Abfall des Muskelcalcium im Sinne des Konzentrationsgefälles bewirkt.

Licht in das Dunkel dieser Vorgänge wird erst in neuerer Zeit durch die ver-

besserten Methoden der Zellforschung gebracht. So wurde festgestellt, daß die Mitochondrien als Energiequellen der Zelle maßgeblich am Ca-Metabolismus beteiligt sind. ENGSTROM und DELUCA (41) fanden 1962, daß Ca aus den Mitochondrien erst bei Verlust von ATP herausdiffundiert. Inzwischen wurde mit Hilfe des Elektronenmikroskops bestätigt, daß Ca^{45} in starkem Maße an intramitochondriale Granula gebunden ist.

Als letzter wichtiger Gesichtspunkt bei den Verteilungsvorgängen im Organismus ist der der chemischen Bindung zu bezeichnen. Hierbei gibt eine Aufstellung von WALSER und ROBINSON (42) Aufschluß über die Verhältnisse beim Menschen:

	Prozent des Gesamt-Ca
Freie Ca-Ionen	47, 5
Proteingebundenes Ca	46, 0
$CaHPO_4$	1, 6
Ca-Citrat	1, 7
Nicht identifizierte Ca-Komplexe	3, 2

Zu letzteren sind die Ca-Carbonate und Sulfate zu rechnen. Die Einlagerung im Organismus erfolgt am Bindegewebe (SHANES und BIANCHI 43), an der Zellmembran (SHANES und BIANCHI 43; SCOTT 44; BIANCHI und SHANES 45; NIEDERGERKE 46) und am Protoplasma (HODGKIN und KEYNES 47; NIEDERGERKE 48). So z.B. besteht der Hauptanteil des Gerüstkalkes aus Ca-Apatit, meist Hydroxylapatit, der in gesetzmäßiger Weise zu einer organischen, mucopolysaccharidhaltigen Matrix abgelagert wird, ein Vorgang, der durch Hyaluronidase gehemmt (BÉLANGER und Mitarbeiter 1955, 49), durch Fluorgaben gefördert wird (BÉLANGER 1957, 50).

Alle diese Perspektiven lassen die vielfältigen Komponenten des Verteilungsvorganges in ein "ideales" Zweikammersystem zusammenfassen, wie es MERTZ und EPPLER (30) bei ihren Berechnungen taten.

Während die schnelle Verteilungskomponente den sog. physiologisch aktiven Anteil der extracellulären Flüssigkeit, der sich aus Plasmawasser und leichtdiffusibler interstitieller Flüssigkeit zusammensetzt, umfaßt, betrifft die langsame Phase die schwer diffusible interstitielle Flüssigkeit im dichten Bindegewebe und Knochen sowie die celluläre Speicherung.

E r g e b n i s s e

Resorption von Ca^{45} aus dem Jejunum, Ileum und Colon

Bei diesen Experimenten wurde zusätzlich zu der früher geschilderten Präparation durch einen Medianschnitt das Abdomen eröffnet und eine 15 cm lange, 3 mm starke, perforierte Kunststoffsonde in den zu untersuchenden Darmabschnitt (Jejunum bzw. Ileum bzw. Colon) eingeführt und eingebunden. Cranial und caudal des Untersuchungsabschnittes wurde der Darm durch je eine Ligatur abgebunden, ohne dabei die zu- oder abführenden Gefäße in Mitleidenschaft zu ziehen. Das offene Sondenende wurde beim Verschluß der Bauchdecke in diese eingenäht und mit einem Hahn versehen. Nachdem ebenfalls 0,1 ml Liquemin intravenös injiziert worden waren, wurde jeweils 1 ml der Ausgangslösung rasch in die Sonde gegeben. Die Proben wurden 1, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 120 Minuten nach Verabreichung des Isotops gewonnen.

Um möglichst unverfälschte Werte zu bekommen, erhielten die Ratten 2 Tage vor Versuchsdurchführung keine Nahrung außer 5%ige Glucose ad libidum.

Bekanntlich werden Wasser und Salze nach oraler Verabreichung verhältnismäßig schnell aufgesaugt. Schon die Versuche von REID (1893) und von HEIDENHAIN (1894) zeigten, daß sowohl H_2O wie Salze aus dem Darmlumen, d.h. der Mucosa - zur Blut- d.h. der Serosa-Seite auch dann getrieben werden, wenn der osmotische Druck und die Konzentration an NaCl im Lumen und im Blut gleich sind. Diese erste Feststellung einer aktiven Tätigkeit der Darmzellen ist auch von HÖBER herausgearbeitet und in ihrer grundsätzlichen Bedeutung betont worden. Dabei wurde den außerdem verlaufenden Ausgleichsvorgängen der freien Diffusion und der Osmose entsprechend Rechnung getragen (51). Die Tracer-Versuche erleichtern die Durchführung von Experimenten über die Resorption erheblich. Mit ihrer Hilfe konnten z.B. Einzelfragen klar gestellt werden, wie die Resorptionsgeschwindigkeit von Na gegenüber K oder Ca. Allgemein erwies sich dabei, daß die Resorption von Erdalkalien sicher geringer als die der Alkali-Ionen ist. Grob kann gesagt werden, daß die Resorption (und auch die Einbaugeschwindigkeit) abhängig ist vom Zustand, in welchem das Ca verabreicht wird, von den Umständen, die die Aufnahmefähigkeit des Organismus beeinflussen, und dem Ort der Verabreichung.

So erschien es notwendig, bei den Untersuchungen über die Ca^{45}-Resorption

auf die Zusammensetzung der verwendeten Lösungen näher einzugehen und das Resorptionsgeschehen auf die einzelnen zu untersuchenden Darmabschnitte zu beschränken.

1 ml der verabreichten Lösung enthielt:

Kationen:

K^+	0, 3241	µval
Na^+	20, 5207	"
Ca^{++}	9, 2466	" , davon 0, 5337 µval Ca^{45}
Mg^{++}	7, 0024	"
Fe^{++}	0, 0547	"
Mn^{++}	0, 0009	"

Anionen:

Cl^-	14, 8996	µval
SO_4^{--}	2, 7599	"
HCO_3^-	19, 4456	"
NO_3^-	0, 0348	"

Undissoziierte Stoffe:

H_2SiO_3	0, 4562	µmol

(Die Verdünnung der radioaktiven Lösung erfolgte durch Kondrauer Madonnenbrunnen, dessen gasförmige Bestandteile vorher durch Erhitzen abgedampft wurden.)

13 Versuche wurden am Jejunum,
10 Versuche wurden am Ileum und
10 Versuche wurden am Colon

durchgeführt. Die Resorptionsraten von Jejunum der einzelnen Ratten sind aus Tabelle 2 (S. 25/26), vom Ileum aus Tabelle 3 (S. 27/28) und vom Colon aus Tabelle 4 (S. 29/30) ersichtlich.

In Abbildung 4 (S. 31) sind die Ergebnisse dieser Versuche zusammengefaßt.

Tabelle 2: Resorption von Ca^{45} aus dem Jejunum normaler Ratten

T Nr.	1, 5'	4, 5'	7, 5'	10, 5'	13, 5'	16, 5'	19, 5'	22, 5'	25,
14	0, 5	2, 6	6, 2	6, 7	9, 9	12, 5	12, 8	13, 6	14,
15	1, 4	2, 6	4, 3	6, 2	7, 6	8, 7	10, 0	11, 3	12,
16	4, 8	11, 2	19, 3	28, 1	34, 6	41, 9	53, 9	65, 1	70,
17	1, 3	5, 0	8, 2	10, 9	13, 7	17, 4	20, 0	23, 7	28,
18	1, 5	2, 2	3, 1	3, 8	4, 6	5, 1	5, 7	6, 2	6,
19	1, 0	3, 3	5, 0	6, 4	7, 8	9, 5	11, 2	12, 3	13,
20	2, 4	4, 8	6, 6	8, 2	9, 4	10, 6	11, 7	12, 5	13,
21	1, 6	3, 1	5, 1	6, 6	7, 8	8, 6	9, 4	10, 2	11,
22	1, 6	2, 7	3, 6	5, 0	6, 5	8, 0	9, 1	10, 2	11,
23	2, 4	2, 2	4, 4	5, 7	7, 0	8, 3	9, 4	10, 4	11,
24	0, 5	1, 1	1, 5	2, 8	4, 2	5, 3	6, 0	6, 5	7,
25	2, 2	3, 9	4, 8	6, 3	7, 8	8, 8	10, 0	10, 8	11,
26	1, 0	2, 8	4, 8	7, 2	8, 8	10, 1	11, 3	12, 4	13,
S	21, 2	47, 5	76, 9	103, 9	129, 7	154, 8	180, 5	205, 2	235,
n	13	13	13	13	13	13	13	13	13
M	1, 63	3, 65	5, 92	7, 99	9, 98	11, 92	13, 89	15, 78	18,
$\pm s$	1, 140	2, 502	4, 345	6, 354	7, 773	9, 531	12, 520	15, 406	15,
$\pm s_M$	0, 316	0, 694	1, 205	1, 762	2, 156	2, 643	3, 472	4, 272	4,

T = Abnahmezeit in Minuten; Nr. = Nummer des Experimentes; S = Summe d. pr

M = Mittelwert der prozentualen Resorptionsraten; s = Standardabweichung; s_M =

'	28, 5'	31, 5'	34, 5'	37, 5'	40, 0'	45, 0'	50, 0'	55, 0'	60, 0'
	16, 4	18, 1	19, 5	20, 3	20, 8	21, 6	22, 6	23, 9	25, 3
	14, 1	15, 5	15, 9	16, 6	17, 4	16, 2	14, 8	17, 6	21, 1
	70, 9	73, 6	80, 4	85, 6	80, 7	80, 7	81, 3	82, 0	82, 8
	30, 4	33, 2	37, 3	39, 9	41, 8	43, 1	44, 1	46, 4	51, 1
	7, 3	7, 9	8, 6						
	15, 6	17, 1	17, 5	18, 7	20, 1	20, 1	19, 8	20, 5	21, 3
	13, 9								
	12, 1	13, 2	14, 2	15, 1	15, 9	17, 4	18, 8	20, 5	22, 2
	12, 7	13, 9	14, 7	16, 0	17, 5	18, 4	19, 2		
	12, 1	13, 0	14, 2	16, 1	18, 0	18, 6	19, 0	20, 1	21, 3
	7, 5	7, 9	8, 2	9, 1	10, 2	10, 8	11, 4	16, 1	21, 6
	12, 6	13, 6	14, 5	15, 9	17, 3	18, 2	18, 9	20, 3	21, 8
	14, 3	15, 2	16, 0	17, 2	18, 4	19, 3	20, 1	21, 4	22, 6
	239, 9	242, 2	261, 0	270, 5	278, 1	284, 4	290, 0	288, 8	311, 1
	13	12	12	11	11	11	11	10	10
5	18, 45	20, 18	21, 75	24, 59	25, 28	25, 85	26, 36	28, 88	31, 11
36	16, 721	18, 011	19, 874	21, 632	19, 983	19, 894	20, 013	20, 524	20, 350
36	4, 637	5, 199	5, 737	6, 522	6, 024	5, 998	6, 033	6, 491	6, 436

ozentualen Resorptionsraten; n = Anzahl der Experimente;

Standardfehler des Mittelwertes.

T a b e l l e 3: Resorption von Ca^{45} aus dem Ileum normaler Ratten

T Nr.	1, 5'	4, 5'	7, 5'	10, 5'	13, 5'	16, 5'	19, 5'	22, 5'	25,
29	1, 2	2, 0	2, 6	3, 0	4, 4	6, 0	6, 7	7, 2	7,
30	3, 7	5, 7	7, 6	9, 7	10, 9	11, 7	11, 9	13, 4	15,
35	3, 1	4, 1	5, 0	5, 7	6, 2	6, 7	7, 4	7, 8	8,
36	2, 6	3, 5	4, 3	4, 8	5, 1	5, 6	6, 5	7, 1	7,
37	1, 9	3, 4	4, 4	5, 7	6, 9	7, 7	8, 4	9, 1	9,
38	2, 7	4, 5	5, 6	6, 1	7, 0	7, 6	8, 4	9, 0	9,
39	2, 6	3, 6	4, 2	4, 9	5, 4	5, 9	6, 3	6, 6	6,
40	1, 9	3, 2	5, 1	6, 5	7, 4	8, 1	8, 5	9, 5	9,
41	1, 9	3, 4	4, 2	5, 0	5, 6	6, 2	7, 2	8, 0	8,
42	1, 8	2, 6	3, 5	4, 0	4, 6	5, 1	5, 5	5, 8	6,
S	23, 4	36, 0	46, 5	55, 4	63, 5	70, 6	76, 8	83, 5	89,
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10
M	2, 34	3, 60	4, 65	5, 54	6, 35	7, 06	7, 68	8, 35	8,
$\pm s$	0, 735	1, 015	1, 334	1, 783	1, 897	1, 903	1, 789	2, 126	2,
$\pm s_M$	0, 232	0, 321	0, 422	0, 564	0, 600	0, 602	0, 566	0, 672	0,

T = Abnahmezeit in Minuten; Nr. = Nummer des Experimentes; S = Summe der

M = Mittelwert der prozentualen Resorptionsraten; s = Standardabweichung; s_M =

5'	28, 5'	31, 5'	34, 5'	37, 5'	40, 0'	45, 0'	50, 0'	55, 0'	60, 0'
7	8, 2	8, 7	9, 2	9, 9	10, 7	11, 3	11, 9	12, 9	14, 0
3	16, 5	17, 6	18, 7	19, 7	20, 7	21, 9	23, 2	28, 3	34, 7
1	8, 6	9, 2	9, 9	11, 5	13, 4	15, 2	16, 9	18, 6	20, 5
7	8, 8	9, 9	10, 9	11, 4	11, 9	12, 9	14, 1	15, 1	16, 1
8	10, 6	11, 3	12, 0	12, 6	13, 1	13, 8	14, 5	15, 4	16, 5
6	10, 0	10, 3	10, 6	11, 1	11, 7	12, 6	13, 6	14, 4	15, 1
9	7, 4	7, 9	8, 3	8, 8	9, 4	10, 3	11, 4	13, 3	15, 5
9	10, 7	11, 3	11, 9	12, 5	13, 1	13, 8	14, 5	15, 1	15, 7
5	8, 9	9, 4	10, 0	10, 6	11, 1	11, 5	11, 8	12, 3	13, 0
0	6, 0	6, 3	7, 3	7, 9	8, 4	9, 5	10, 7	11, 4	11, 9
5	95, 7	101, 9	108, 8	116, 0	123, 5	132, 8	142, 6	156, 8	173, 0
	10	10	10	10	10	10	10	10	10
95	9, 57	10, 19	10, 88	11, 60	12, 35	13, 28	14, 26	15, 68	17, 30
567	2, 825	3, 012	3, 119	3, 217	3, 353	3, 487	3, 651	4, 868	6, 448
812	0, 893	0, 953	0, 986	1, 017	1, 060	1, 103	1, 155	1, 540	2, 039

prozentualen Resorptionsraten; n = Anzahl der Experimente;

Standardfehler des Mittelwertes.

Tabelle 4: Resorption von Ca^{45} aus dem Colon normaler Ratten

T Nr.	1, 5'	4, 5'	7, 5'	10, 5'	13, 5'	16, 5'	19, 5'	22, 5'	25,
43	1, 0	1, 4	1, 8	2, 0	2, 1	2, 2	2, 7	3, 0	3,
44	0, 7	1, 1	1, 1	1, 3	1, 5	1, 6	1, 8	2, 0	2,
45	0, 6	0, 9	1, 1	1, 1	1, 2	1, 5	1, 6	1, 7	1,
46	0, 9	1, 6	2, 1	2, 2	2, 4	2, 7	3, 0	3, 3	3,
47	1, 0	1, 4	1, 7	1, 9	2, 2	2, 4	2, 5	2, 5	2,
48	0, 7	0, 9	1, 3	1, 6	1, 9	2, 2	2, 4	2, 7	3,
49	0, 6	1, 1	1, 4	1, 4	1, 5	1, 7	1, 8	1, 9	2,
50	0, 5	0, 7	0, 9	1, 1	1, 3	1, 4	1, 5	1, 8	2,
51	0, 6	2, 3	5, 0	6, 3	7, 3	8, 0	8, 8	9, 4	9,
52	0, 7	1, 2	1, 4	1, 6	1, 7	1, 8	2, 0	2, 2	2,
S	7, 3	12, 6	17, 8	20, 5	23, 1	25, 5	28, 1	30, 5	32,
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10
M	0, 73	1, 26	1, 78	2, 05	2, 31	2, 55	2, 81	3, 05	3,
$\pm s$	0, 173	0, 458	1, 187	1, 540	1, 797	1, 960	2, 161	2, 294	2,
$\pm s_M$	0, 055	0, 145	0, 375	0, 487	0, 568	0, 620	0, 683	0, 725	0,

T = Abnahmezeit in Minuten; Nr. = Nummer des Experimentes; S = Summe der

M = Mittelwert der prozentualen Resorptionsraten; s = Standardabweichung; s_M =

5'	28, 5'	31, 5'	34, 5'	37, 5'	40, 0'	45, 0'	50, 0'	55, 0'	60, 0'
3	3, 5	3, 7	4, 0	4, 4	4, 8	5, 1	5, 3	5, 9	6, 5
2	2, 5	2, 8	3, 0	3, 3	3, 5	3, 6	3, 6	3, 9	4, 2
8	2, 0	2, 2	2, 3	2, 8	3, 5	3, 6	3, 5	3, 9	4, 4
6	4, 0	4, 2	4, 7	5, 3	5, 8				
6	2, 7	2, 8	3, 1	3, 4	3, 8	4, 1	4, 3	4, 5	4, 7
0	3, 3	3, 7	4, 0	4, 2	4, 4	4, 7	5, 0	5, 2	5, 4
0	2, 1	2, 2	2, 2	2, 3	2, 5	2, 8	3, 1	3, 1	3, 1
1	2, 2	2, 4	2, 8	3, 2	3, 6	3, 9	4, 2	4, 5	4, 8
9	10, 5	11, 1	11, 5	12, 0	12, 4	12, 8	13, 2	13, 8	14, 4
3	2, 4	2, 5	2, 6	2, 7	2, 8	3, 0	3, 2	3, 5	3, 7
8	35, 2	37, 6	40, 2	43, 6	47, 1	43, 6	45, 4	48, 3	51, 2
	10	10	10	10	10	9	9	9	9
28	3, 52	3, 76	4, 02	4, 36	4, 71	4, 84	5, 04	5, 37	5, 69
400	2, 540	2, 672	2, 750	2, 830	2, 867	3, 072	3, 153	3, 276	3, 409
759	0, 803	0, 845	0, 870	0, 895	0, 907	1, 024	1, 051	1, 092	1, 136

prozentualen Resorptionsraten; n = Anzahl der Experimente;

Standardfehler des Mittelwertes.

Resorption von Ca^{45} aus dem Jejunum, Ileum und Colon von Ratten

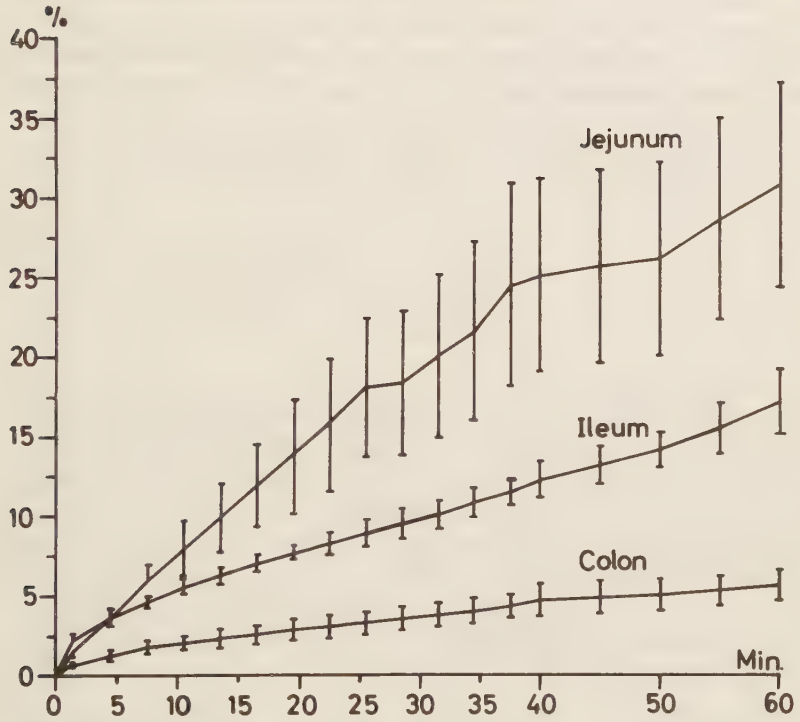

Abbildung 4

Der Standardfehler des Mittelwertes ist bei den einzelnen Resorptionsraten in Abbildung 4 durch die vertikal eingetragenen Strecken gekennzeichnet, wobei die Länge der Größe des Standardfehlers entspricht. Die Zeit wird auf der Abszisse, die prozentuale Resorptionsgröße auf der Ordinate angegeben.

Aus den Kurven ist ersichtlich, daß zwar bis 60 Minuten eine deutliche Zunahme zu verzeichnen ist, die aber ab dem 25-Minuten-Wert immer kleiner wird. Während der ersten 2 Minuten war die Aufnahmegeschwindigkeit am Ileum deutlich größer als am Jejunum. Bei 4 Minuten bestand für beide

die gleiche Resorptionsrate (bei 4, 5 Minuten: p von 0, 90 - 0, 80 für t = 0, 20) und ab 7, 5 Minuten erwies sich die Jejunum-Kurve statistisch signifikant erhöht gegenüber der Ileum-Kurve ($p < 0, 01$). Ansonsten trat zwischen Jejunum, Ileum und Colon eine signifikante Differenz auf. Die prozentuale Resorption betrug bei 1 Stunde für das Jejunum 31, 11 ($\pm$ 6, 44)%, für das Ileum 17, 30 ($\pm$2, 04)% und für das Colon 5, 69 ($\pm$1, 14)%. Das entspricht einem ungefähren Verhältnis von 5 : 3 : 1. Wenn man diese Größen in % pro cm^2 der planimetrierten, der Resorption zur Verfügung stehenden Darmflächen umrechnet, ergibt sich für das Jejunum 1, 58%/cm^2, für das Ileum 0, 77%/cm^2 und für das Colon 0, 27%/cm^2, was ebenfalls diesem Verhältnis nahekommt.

Diskussion

Der tägliche Bedarf des Menschen an Ca wurde nach neueren Untersuchungen von JEKAT (52) mit 0, 8 - 1, 0 g angegeben, wobei natürlich Kinder mit 1, 3 g und Schwangere mit 2, 0 g wesentlich höher liegen. Allein aus diesen Werten läßt sich die Problematik solcher Bilanzuntersuchungen erkennen, weil man sieht, wie sehr sie der Regulierung durch die momentane Stoffwechsellage unterliegen. Man muß also möglichst gleiche Voraussetzungen zur Durchführung der Versuche schaffen, wie sie mit der hier angewandten Methode in hohem Grad erreicht werden. Dennoch bleibt eine ausreichende Anzahl Einfluß- oder auch Störfaktoren, die auf ihre Bedeutung hin geprüft und diskutiert werden können.

Dazu ist aber vor allem zu klären, ob man die Ca-Resorption als Diffusions- oder Transportvorgang aufzufassen hat. Die Untersuchungen von HARRISON und HARRISON (53) haben gezeigt, daß durch Cyanid oder anaerobe Bedingungen keine Behinderung des begünstigenden Vit. D-Effektes auf die Ca-Aufnahme möglich ist, daß aber mit Temperaturanstieg von 5° auf 37° C das Kation erhöht zur Passage gelangt. Daraus wurde ein spezifisches Diffusionsphänomen abgeleitet. Demgegenüber konnten SCHACHTER und ROSEN (54) durch Gaben von Inhibitoren der oxydativen Phosphorylierung (Na-Cyanid, Na-Acid, Na-Fluorid, Na-Jodacetat, Quecksilber-Chlorid, Na-Malonat, 2, 4-Dinitrophenol), von divalenten Kationen ($MgCl_2$, $CaCl_2$, $SrCl_2$, $BaCl_2$) und Ca-Chelatverbindungen (Na-Citrat, Na-Glucuronat, Na-Versenat) eine Abnahme der Ca-Resorption feststellen, was auf einen aktiven Transport von Ca^{45} schließen läßt. Er ist abhängig von der Verfügbarkeit des Vit. D in der Nahrung. HARRISON und HARRISON (53) faßten diese beiden

Befunde folgendermaßen zusammen: "Obwohl eine Wirkung sowohl auf die Diffusion, die unabhängig ist vom oxydativen Stoffwechsel, als auch auf ein Energie-abhängiges, aktives Transportsystem bewiesen sein mag, ist es möglich, daß beide Manifestationen eines einzigen Prozesses darstellen."

In SCHACHTERS (55) Laboratorium konnte der Nachweis erbracht werden, daß Ca über einen 2-Stufen-Mechanismus resorbiert wird, nämlich

a) durch die Nettoaufnahme des Kation an der Mucosa-Seite,
b) durch den Netto-Transfer zur Serosa-Seite bzw. in den Blutstrom.

Beide Vorgänge sind getrennt zu betrachten und Vit. D-abhängig. Es erwies sich, daß kein Unterschied der Methoden in vivo und in vitro besteht, daß vielmehr dieselben Ergebnisse erzielt wurden, wenn die Ca-Passage von der Mucosa zum Blutstrom (in situ) oder der Mucosa zur Serosa ("gut sac") erfolgte.

Der biochemische Mechanismus von Vit. D beim aktiven Transport ist immer noch unbekannt. FINKELSTEIN (55) ist der Nachweis gelungen, daß Mitochondrien, die er aus einer Zellfraktion eines Duodenum-Mucosa-Homogenats von Ratten gewann, unter Vit. D-Zufuhr mehr Ca (bei 0^{o} - 5^{o}C) binden als unter Vit. D-Mangel. Außerdem wurde am 2-Stufen-Mechanismus eine kompetitive Hemmung durch Glucose an der Mucosa-Seite, eine Förderung an der Serosa-Seite gefunden. Die 2. Stufe braucht also ein exogenes Substrat für den Stoffwechsel. Die Ca-Konzentration der Umgebung spielt eine weitere entscheidende Rolle beim Durchtritt an der Serosa-Seite, an der nur 30-70% der an der Schleimhaut-Oberfläche maximal aufgenommenen Menge resorbiert wird. Der Serosa-Transfer wird um so größer, je niedriger die Ca-Konzentration im Lumen ist, im Gegensatz zur Mucosa-Seite. Diese Befunde SCHACHTERS (56) sollen später unsere Ergebnisse bei den Untersuchungen mit Ca-ärmerer und Ca-reicherer Lösung stützen.

Ebenfalls von SCHACHTER wurde gezeigt, daß am oberen Dünndarmabschnitt die Ca-Permeabilität O_2-abhängig ist, wie es für den aktiven Transport zu erwarten ist. Es findet unter O_2 eine Resorptions-Abnahme mit zunehmender Distanz vom Pylorus statt, während unter N_2 eine ziemlich konstante Anreicherung in allen Teilen erfolgt. Somit läßt sich der Ca-Transfer dem oxydativen Metabolismus unterordnen. Weiter spricht für einen aktiven Transport, daß Ca gegen ein Konzentrationsgefälle und gegen einen elektrischen Potentialgradienten resorbiert wird. BERLYNE (55) sah - als das Potential auf über 20 - 40 mV anstieg - daß die Ca-Ionen-Bewegung von der Mucosa zur Serosa abnahm und in umgekehrter Richtung zunahm. Zugleich beobachtete er aber,

die gleiche Resorptionsrate (bei 4, 5 Minuten: p von 0, 90 - 0, 80 für t = 0, 20) und ab 7, 5 Minuten erwies sich die Jejunum-Kurve statistisch signifikant erhöht gegenüber der Ileum-Kurve ($p < 0, 01$). Ansonsten trat zwischen Jejunum, Ileum und Colon eine signifikante Differenz auf. Die prozentuale Resorption betrug bei 1 Stunde für das Jejunum 31, 11 ($\pm$ 6, 44)%, für das Ileum 17, 30 ($\pm$2, 04)% und für das Colon 5, 69 ($\pm$1, 14)%. Das entspricht einem ungefähren Verhältnis von 5 : 3 : 1. Wenn man diese Größen in % pro cm^2 der planimetrierten, der Resorption zur Verfügung stehenden Darmflächen umrechnet, ergibt sich für das Jejunum 1, 58%/cm^2, für das Ileum 0, 77%/cm^2 und für das Colon 0, 27%/cm^2, was ebenfalls diesem Verhältnis nahekommt.

Diskussion

Der tägliche Bedarf des Menschen an Ca wurde nach neueren Untersuchungen von JEKAT (52) mit 0, 8 - 1, 0 g angegeben, wobei natürlich Kinder mit 1, 3 g und Schwangere mit 2, 0 g wesentlich höher liegen. Allein aus diesen Werten läßt sich die Problematik solcher Bilanzuntersuchungen erkennen, weil man sieht, wie sehr sie der Regulierung durch die momentane Stoffwechsellage unterliegen. Man muß also möglichst gleiche Voraussetzungen zur Durchführung der Versuche schaffen, wie sie mit der hier angewandten Methode in hohem Grad erreicht werden. Dennoch bleibt eine ausreichende Anzahl Einfluß- oder auch Störfaktoren, die auf ihre Bedeutung hin geprüft und diskutiert werden können.

Dazu ist aber vor allem zu klären, ob man die Ca-Resorption als Diffusions- oder Transportvorgang aufzufassen hat. Die Untersuchungen von HARRISON und HARRISON (53) haben gezeigt, daß durch Cyanid oder anaerobe Bedingungen keine Behinderung des begünstigenden Vit. D-Effektes auf die Ca-Aufnahme möglich ist, daß aber mit Temperaturanstieg von 5° auf 37° C das Kation erhöht zur Passage gelangt. Daraus wurde ein spezifisches Diffusionsphänomen abgeleitet. Demgegenüber konnten SCHACHTER und ROSEN (54) durch Gaben von Inhibitoren der oxydativen Phosphorylierung (Na-Cyanid, Na-Acid, Na-Fluorid, Na-Jodacetat, Quecksilber-Chlorid, Na-Malonat, 2, 4-Dinitrophenol), von divalenten Kationen ($MgCl_2$, $CaCl_2$, $SrCl_2$, $BaCl_2$) und Ca-Chelatverbindungen (Na-Citrat, Na-Glucuronat, Na-Versenat) eine Abnahme der Ca-Resorption feststellen, was auf einen aktiven Transport von Ca^{45} schließen läßt. Er ist abhängig von der Verfügbarkeit des Vit. D in der Nahrung. HARRISON und HARRISON (53) faßten diese beiden

Befunde folgendermaßen zusammen: "Obwohl eine Wirkung sowohl auf die Diffusion, die unabhängig ist vom oxydativen Stoffwechsel, als auch auf ein Energie-abhängiges, aktives Transportsystem bewiesen sein mag, ist es möglich, daß beide Manifestationen eines einzigen Prozesses darstellen."

In SCHACHTERS (55) Laboratorium konnte der Nachweis erbracht werden, daß Ca über einen 2-Stufen-Mechanismus resorbiert wird, nämlich

a) durch die Nettoaufnahme des Kation an der Mucosa-Seite,
b) durch den Netto-Transfer zur Serosa-Seite bzw. in den Blutstrom.

Beide Vorgänge sind getrennt zu betrachten und Vit. D-abhängig. Es erwies sich, daß kein Unterschied der Methoden in vivo und in vitro besteht, daß vielmehr dieselben Ergebnisse erzielt wurden, wenn die Ca-Passage von der Mucosa zum Blutstrom (in situ) oder der Mucosa zur Serosa ("gut sac") erfolgte.

Der biochemische Mechanismus von Vit. D beim aktiven Transport ist immer noch unbekannt. FINKELSTEIN (55) ist der Nachweis gelungen, daß Mitochondrien, die er aus einer Zellfraktion eines Duodenum-Mucosa-Homogenats von Ratten gewann, unter Vit. D-Zufuhr mehr Ca (bei 0^{o} - 5^{o}C) binden als unter Vit. D-Mangel. Außerdem wurde am 2-Stufen-Mechanismus eine kompetitive Hemmung durch Glucose an der Mucosa-Seite, eine Förderung an der Serosa-Seite gefunden. Die 2. Stufe braucht also ein exogenes Substrat für den Stoffwechsel. Die Ca-Konzentration der Umgebung spielt eine weitere entscheidende Rolle beim Durchtritt an der Serosa-Seite, an der nur 30-70% der an der Schleimhaut-Oberfläche maximal aufgenommenen Menge resorbiert wird. Der Serosa-Transfer wird um so größer, je niedriger die Ca-Konzentration im Lumen ist, im Gegensatz zur Mucosa-Seite. Diese Befunde SCHACHTERS (56) sollen später unsere Ergebnisse bei den Untersuchungen mit Ca-ärmerer und Ca-reicherer Lösung stützen.

Ebenfalls von SCHACHTER wurde gezeigt, daß am oberen Dünndarmabschnitt die Ca-Permeabilität O_2-abhängig ist, wie es für den aktiven Transport zu erwarten ist. Es findet unter O_2 eine Resorptions-Abnahme mit zunehmender Distanz vom Pylorus statt, während unter N_2 eine ziemlich konstante Anreicherung in allen Teilen erfolgt. Somit läßt sich der Ca-Transfer dem oxydativen Metabolismus unterordnen. Weiter spricht für einen aktiven Transport, daß Ca gegen ein Konzentrationsgefälle und gegen einen elektrischen Potentialgradienten resorbiert wird. BERLYNE (55) sah - als das Potential auf über 20 - 40 mV anstieg - daß die Ca-Ionen-Bewegung von der Mucosa zur Serosa abnahm und in umgekehrter Richtung zunahm. Zugleich beobachtete er aber,

daß sich verabreichte Anionen-Komplexe, wie z.B. Ca-Citrat, gegensätzlich verhielten. HARRISON und HARRISON (57) sehen den aktiven Ca-Transport als Sekundärvorgang einer durch Vit. D erhöht hervorgerufenen Diffusion, eine Folge einer Permeabilitätsänderung der Schleimhaut.

Bei vergleichenden Untersuchungen an Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen entdeckte SCHACHTER (55), daß bei all diesen Tieren im proximalen Dünndarm die Resorption wesentlich höher als im distalen Anteil ist; nur beim Goldhamster sind die Verhältnisse umgekehrt. Daraus leitete er ab, daß für den aktiven Transport bestimmte Zonen im Dünndarm, vor allem im proximalen Teil, existieren, die distalwärts abnehmen. Dieses Trägersystem ist spezifisch für Ca-Ionen, denn das Konzentrationsverhältnis Serosa zu Mucosa beträgt 6, 2 und liegt damit deutlich über dem anderer Kationen.

Aus diesen eingehenden Betrachtungen heraus sind auch unsere Ergebnisse zu verstehen und zu erklären, aber nur unter der Voraussetzung, daß das Ca in ionisiertem Zustand der Resorption zur Verfügung stand. Denn dies verhält sich damit ebenso wie die Blutgerinnung, die motorische Endplatte und das Herz. In jedem Fall ist die Konzentration an Ca-Ionen entscheidend. Im oberen Dünndarmabschnitt wird die Dissoziation durch den aciden Einfluß von Resten der Magensalzsäure, soweit durch Galle und Pankreassaft das alkalische Milieu noch nicht vollständig aufgebaut ist, erleichtert. MAURER und ZIMMER (58) konnten sogar feststellen, daß Ca^{45}-Carbonat im sauren Milieu dissoziiert und der Aufnahme zugänglich gemacht wird. ZUCKER und MATZNER (59) fanden nach Lebertrangaben einen erniedrigten pH-Wert und kamen auf diesem Weg zu demselben Schluß. Als bedeutungsvoll für die Resorption wurde auch der $\frac{Ca}{P}$-Quotient erkannt, der sich in einer Größenordnung über 0, 5 als fördernd erwiesen hat. So führte nach CARLSSON (60) parenteral appliziertes Ca-Lactat zu einem vermehrten Ca^{45}-Transport aus dem Gastrointestinaltrakt.

Soweit bei der hier verwendeten Testlösung Ca nicht im ionisierten Zustand vorlag, war es an Cl_2 gebunden, welches ja ebenso leicht wie Ca-Citrat der Dissoziation unterliegt. Von dieser Seite war demnach eine Beeinflussung beim Resorptionsgeschehen nicht zu erwarten. Es kamen nur noch die übrigen Kationen und Anionen der Normallösung in Frage. Ihre Bedeutung wird aber erst bei Vergleich mit den beiden anderen verwendeten Lösungen diskutiert, da ein eventueller Einfluß ihrerseits sich an allen Darmabschnitten in gleicher Weise ausgewirkt hat und somit bei der Gegenüberstellung von Jejunum, Ileum und Colon vernachlässigt werden kann. Auch die bekannt bessere Durchblutung der

oberen Dünndarmanteile kann deswegen außer Acht gelassen werden, weil sie - wenn überhaupt - den Transfer in beiden Richtungen gleichermaßen verstärkt.

LINDQUIST (61) schrieb, daß die Ca-Resorption nur im proximalen Teil des Intestinum stattfindet. HARRISON und HARRISON (62) konnten von einer zusätzlichen, wenn auch wesentlich geringeren Einstromrate in den distalen Darmabschnitten berichten. SCHACHTER und ROSEN (54) zeigten ebenfalls, daß die Ca-Aufnahme hauptsächlich in den oberen Dünndarmsegmenten erfolgt. Dieselben Ergebnisse finden sich bei LENGEMANN (63), der auch eine deutlich erniedrigte Transportrate am Colon feststellte. Mit unseren Untersuchungen am Jejunum, Ileum und Colon kamen wir also zu den gleichen Resultaten. GEISSBERGER (64) konnte am Menschen sogar nachweisen, daß im Rectumbereich keine Aufnahme mehr erwartet werden kann.

Bei unseren Experimenten wurde nur die Gesamt-Resorption bestimmt. Dagegen fand die tatsächliche oder Nettoresorption keine Berücksichtigung. Denn bekanntlich wird in den Verdauungstrakt auch ein Teil des resorbierten Ca secerniert. Der in das Lumen prozentual abgegebene Anteil wird von LENGEMANN (63) mit 10% nach intravenöser Verabreichung, von COMAR (65) mit 11% bei 40 - 80%iger Resorptionsrate angegeben. Nach WALLACE, SHIRLEY und DAVIS (66) findet im gesamten Gastrointestinaltrakt eine Ca-Excretion statt, vor allem im Dünndarm (bereits nach 15 - 60 Minuten). McCANCE und WIDDOWSON (67) berichteten, daß 5% des im Duodenum aufgenommenen Ca im Colon secerniert werden. GASSILOV (68) beobachtete sogar, daß intravenöse Ca-Injektionen eine Ca-Konzentrationszunahme der Verdauungssäfte (vor allem Galle, Pankreassaft und Speichel), aber eine Volumen-Abnahme hervorrief. Nachdem GRANT (69) auf dieselbe Art eine Behinderung der nervösen und chemischen Phase der Magensaftsecretion erreichte, wurde von einer möglichen Verbindung des Gastro-Intestinalsaft-Ca mit Acidität und Volumen des Sekretes und mit dem Serum-Ca-Spiegel gesprochen.

Beeinflussung der Resorption

a) Bei Verwendung Ca-ärmerer Lösung

b) Bei Verwendung Ca-reicherer Lösung

c) Bei Vergleich der Ergebnisse von Normallösung, Ca-ärmerer und Ca-reicherer Lösung

In dem vorhergehenden Kapitel wurde das Thema der Einflußnahme durch Konzentration und durch andere Ionen auf die Resorption bereits angesprochen. Mit den nun folgenden Experimenten wurde versucht, diese Abhängigkeit der Ca-Aufnahme aus dem Darmlumen näher zu beleuchten.

Die Versuche wurden unter den gleichen Bedingungen und nach derselben Methode wie vorher durchgeführt. Nur die Testlösungen hatten eine andere Zusammensetzung.

Ergebnisse bei Verwendung von Ca-ärmerer Lösung

Zur Verdünnung der radioaktiven Lösung verwendeten wir wieder Kondrauer Madonnenbrunnen, dessen gasförmige Bestandteile vorher durch Erhitzen abgedampft wurden. In der Testlösung wurde das Mineralwasser zur Hälfte mit 0,9%iger NaCl-Lösung ersetzt. So enthielt 1 ml der verabreichten Lösung:

Kationen:

K^+	0,1462	µval
Na^+	75,3517	"
Ca^{++}	4,2228	", davon 0,2934 µval Ca^{45}
Mg^{++}	3,1587	"
Fe^{++}	0,0247	"
Mn^{++}	0,0004	"

Anionen:

Cl^-	83,2227	µval
SO_4^{--}	1,2450	"
HCO_3^-	8,7718	"
NO_3^-	0,0157	"

Undissoziierte Stoffe:

H_2SiO_3	0,2058	µmol

Für jeden der 3 Darmabschnitte (Jejunum, Ileum, Colon) wurden 8 Versuche unternommen. Die Resorptionsraten wurden vom Jejunum in Tabelle 5 (S. 37/38), vom Ileum in Tabelle 6 (S. 39/40) und vom Colon in Tabelle 7 (S. 41/42) zusammengestellt.

T a b e l l e 5: Resorption von Ca^{45} aus dem Jejunum normaler Ratten (Ca-ärmere Lösung)

T Nr.	1, 5'	4, 5'	7, 5'	10, 5'	13, 5'	16, 5'	19, 5'	22, 5'	25,
59	5, 4	15, 6	23, 2	32, 5	40, 4	46, 9	54, 0	58, 3	61,
61	3, 4	11, 5	19, 7	25, 7	30, 0	33, 7	38, 0	41, 8	45,
62	6, 7	14, 8	26, 9	36, 2	42, 6	49, 3	56, 1	62, 1	67,
63	5, 9	14, 4	23, 5	30, 0	33, 7	36, 7	39, 8	43, 1	46,
64	2, 4	4, 7	7, 5	11, 0	13, 6	16, 6	19, 4	22, 1	24,
65	3, 6	10, 9	19, 3	25, 3	32, 2	37, 6	43, 4	48, 5	53,
66	2, 2	6, 7	9, 9	13, 8	17, 8	20, 0	24, 0	26, 8	28,
67	3, 0	9, 8	14, 8	19, 7	23, 7	27, 8	32, 0	35, 9	39,
S	32, 6	88, 4	144, 8	194, 2	234, 0	268, 6	306, 7	338, 6	366,
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8
M	4, 08	11, 05	18, 10	24, 28	29, 25	33, 58	38, 34	42, 33	45,
$\pm s$	1, 697	3, 910	6, 836	8, 885	10, 276	11, 690	13, 055	14, 023	14,
$\pm s_M$	0, 600	1, 383	2, 417	3, 142	3, 634	4, 134	4, 616	4, 959	5,

T = Abnahmezeit in Minuten; Nr. = Nummer des Experimentes; S = Summe der

M = Mittelwert der prozentualen Resorptionsraten; s = Standardabweichung; s_M =

28, 5'	31, 5'	34, 5'	37, 5'	40, 0'	45, 0'	50, 0'	55, 0'	60, 0'
64, 2	67, 4	71, 9	76, 4	80, 9	85, 5	90, 3	93, 8	97, 2
47, 9	50, 4	53, 2	55, 4	57, 3	60, 5	64, 2	67, 0	69, 6
71, 4	75, 0	78, 4	81, 6	84, 7	87, 8	90, 9	93, 8	96, 7
48, 5	51, 5	55, 6	58, 7	61, 3	64, 1	67, 0	69, 9	72, 8
26, 9	28, 7	30, 3	31, 7	33, 2	34, 5	35, 7	37, 6	39, 8
60, 5	66, 5	70, 4	75, 4	80, 7	84, 8	88, 7	91, 9	94, 9
30, 3	31, 9	33, 4	35, 4	37, 6	39, 5	41, 5	44, 6	48, 1
42, 4	45, 0	47, 5	50, 8	54, 4	56, 7	58, 8	63, 7	69, 2
392, 1	416, 4	440, 7	465, 4	490, 1	513, 4	537, 1	562, 3	588, 3
8	8	8	8	8	8	8	8	8
49, 01	52, 05	55, 09	58, 18	61, 26	64, 18	67, 14	70, 29	73, 54
15, 803	16, 798	17, 755	18, 745	19, 723	20, 692	21, 679	21, 894	21, 952
5, 588	5, 940	6, 278	6, 628	6, 974	7, 317	7, 666	7, 742	7, 762

zentualen Resorptionsraten; n = Anzahl der Experimente;
andardfehler des Mittelwertes.

T a b e l l e 6: Resorption von Ca^{45} aus dem Ileum normaler Ratten (Ca-ärmere Lösung)

T Nr.	1, 5'	4, 5'	7, 5'	10, 5'	13, 5'	16, 5'	19, 5'	22, 5'	25, 5
68	1, 3	2, 9	5, 2	7, 2	8, 8	10, 4	11, 5	12, 7	13, 8
69	2, 4	3, 3	4, 9	6, 5	7, 7	9, 6	12, 6	14, 0	14, 9
71	1, 1	3, 0	4, 6	5, 7	6, 6	7, 8	9, 5	11, 0	12, 3
72	1, 1	1, 8	2, 6	3, 8	4, 9	5, 6	6, 8	7, 7	8, 3
73	1, 2	2, 9	4, 3	5, 3	6, 0	6, 8	7, 7	9, 1	10, 6
74	0, 8	1, 8	3, 0	4, 4	5, 1	5, 5	5, 7	6, 5	7, 6
75	0, 5	0, 9	1, 6	2, 6	3, 8	4, 7	5, 4	6, 3	7, 3
76	0, 6	1, 6	2, 9	3, 9	4, 9	5, 8	6, 3	7, 0	7, 9
S	9, 0	18, 2	29, 1	39, 4	47, 8	56, 2	65, 5	74, 3	82, 7
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8
M	1, 13	2, 28	3, 64	4, 93	5, 98	7, 03	8, 19	9, 29	10, 3
$\pm s$	0, 592	0, 860	1, 285	1, 530	1, 655	2, 069	2, 722	2, 958	3, 0
$\pm s_M$	0, 209	0, 304	0, 454	0, 541	0, 585	0, 732	0, 963	1, 046	1, 0

T = Abnahmezeit in Minuten; Nr. = Nummer des Experimentes; S = Summe der p

M = Mittelwert der prozentualen Resorptionsraten; s = Standardabweichung; s_M = S

28, 5'	31, 5'	34, 5'	37, 5'	40, 0'	45, 0'	50, 0'	55, 0'	60, 0'
14, 6	15, 6	16, 8	17, 9	19, 0	19, 9	20, 7	21, 7	22, 9
16, 5	18, 5	20, 8	22, 4	23, 7	25, 6	27, 6	30, 1	33, 1
13, 3	14, 3	15, 5	16, 5	17, 4	18, 2	18, 9	20, 5	22, 1
9, 4	10, 2	11, 0	12, 3	14, 0	15, 1	16, 0	17, 7	19, 6
11, 8	12, 8	13, 7	14, 6	15, 4	16, 2	16, 9	17, 9	19, 0
8, 1	8, 6	9, 0	9, 5	10, 0	10, 7	11, 4	12, 2	13, 1
8, 0	8, 8	9, 7	11, 1	12, 5	13, 4	14, 2	15, 1	16, 0
8, 6	9, 3	9, 9	10, 3	10, 7	11, 3	12, 0	13, 4	15, 1
90, 3	98, 1	106, 6	114, 6	122, 7	130, 4	137, 7	148, 6	160, 9
8	8	8	8	8	8	8	8	8
11, 29	12, 26	13, 30	14, 33	15, 34	16, 30	17, 21	18, 57	20, 11
3, 256	3, 643	4, 171	4, 436	4, 589	4, 917	5, 272	5, 695	6, 247
1, 151	1, 288	1, 475	1, 569	1, 623	1, 739	1, 864	2, 014	2, 209

entualen Resorptionsraten; n = Anzahl der Experimente;

ndardfehler des Mittelwertes.

Tabelle 7: Resorption von Ca^{45} aus dem Colon normaler Ratten (Ca-ärmere Lösung)

T Nr.	1, 5'	4, 5'	7, 5'	10, 5'	13, 5'	16, 5'	19, 5'	22, 5'	25, 5
77	0, 3	1, 9	3, 2	4, 7	6, 9	8, 6	9, 9	11, 5	13, 3
79	0, 5	2, 6	5, 0	6, 9	8, 6	10, 6	12, 9	14, 1	15, 1
80	0, 5	1, 4	1, 9	3, 0	4, 2	4, 8	5, 3	5, 7	6, 1
81	0, 4	1, 2	1, 8	2, 2	3, 0	3, 7	4, 2	4, 6	4, 9
82	0, 6	1, 1	1, 9	2, 6	3, 4	4, 3	5, 4	6, 1	6, 6
83	0, 8	1, 9	2, 7	3, 3	3, 8	4, 9	6, 1	7, 0	7, 7
84			2, 5	3, 0	3, 8	4, 5	5, 1	5, 7	6, 3
85	0, 7	1, 5	2, 0	2, 5	2, 9	3, 6	4, 3	4, 7	5, 1
S	3, 8	11, 6	21, 0	28, 2	36, 6	45, 0	53, 2	59, 4	65, 1
n	7	7	8	8	8	8	8	8	8
M	0, 54	1, 66	2, 63	3, 53	4, 58	5, 63	6, 65	7, 43	8, 1
$\pm s$	0, 173	0, 520	1, 077	1, 559	2, 057	2, 553	3, 100	3, 473	3, 8
$\pm s_M$	0, 065	0, 197	0, 381	0, 551	0, 727	0, 903	1, 096	1, 228	1, 3

T = Abnahmezeit in Minuten; Nr. = Nummer des Experimentes; S = Summe der p

M = Mittelwert der prozentualen Resorptionsraten; s = Standardabweichung; s_M = S

	28, 5'	31, 5'	34, 5'	37, 5'	40, 0'	45, 0'	50, 0'	55, 0'	60, 0'
	14, 6	15, 7	16, 8	17, 5	18, 4	19, 3	20, 2	21, 3	22, 8
	16, 3	17, 6	18, 8	19, 8	20, 6	21, 4	22, 3	23, 0	23, 7
	6, 6	7, 1	7, 6	8, 0	8, 4	8, 9	9, 4	9, 8	10, 3
	5, 1	5, 4	5, 6	5, 8	6, 0	6, 1	8, 8		
	7, 0	7, 7	8, 1	8, 5	9, 0	9, 7	10, 4	10, 9	11, 4
	8, 5	9, 2	9, 7	10, 2	10, 6	11, 1	11, 5	12, 2	12, 9
	6, 7	7, 4	8, 1	8, 6	9, 0	9, 4	9, 9	10, 3	10, 9
	5, 4	5, 7	6, 0	6, 3	6, 6	6, 9	7, 2	7, 5	7, 8
	70, 2	75, 8	80, 7	84, 7	88, 6	92, 8	99, 7	95, 0	99, 8
	8	8	8	8	8	8	8	7	7
4	8, 78	9, 48	10, 09	10, 59	11, 08	11, 60	12, 46	13, 57	14, 26
72	4, 271	4, 611	4, 958	5, 198	5, 427	5, 652	5, 591	6, 047	6, 335
69	1, 510	1, 630	1, 753	1, 838	1, 919	1, 999	1, 977	2, 285	2, 394

ozentualen Resorptionsraten; n = Anzahl der Experimente;
tandardfehler des Mittelwertes.

Bei Gegenüberstellung des Resorptionsverlaufes an den 3 Darmabschnitten zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied. Die Ergebnisse stützen unsere früheren Untersuchungen, denn auch dieses Mal ist eine deutliche Abnahme der Resorptionsgrößen im Intestinum von cranial nach caudal zu verzeichnen. Die Resorption betrug nach 1 Stunde für das Jejunum 73, 54 (± 7, 76)%, für das Ileum 20, 11 (± 2, 21)%, für das Colon 14, 26 (± 2, 39)%. Als Verhältnis ausgedrückt - 10 : 3 : 2 - ist der viel steilere Resorptionsverlauf am Jejunum klar zu erkennen. Überhaupt ist an allen 3 Darmabschnitten fast kein sich abflachender Kurvenverlauf festzustellen, sondern ein beinahe geradliniger Anstieg. Ab 40 Minuten ist vielleicht eine leichte Krümmung zu einer sanfteren Aufnahmetendenz hin abzulesen. Pro cm^2 Resorptionsfläche berechnet ergeben sich für das Jejunum 4, 68%, für das Ileum 1, 17% und für das Colon 0, 72%. Die hohe hervorstechende Resorptionsrate am Jejunum soll nochmals zu dem Hinweis Anlaß geben, daß sich in diesem Darmbereich spezielle Transportmechanismen befinden müssen.

Ergebnisse bei Verwendung von Ca-reicherer Lösung

Bei der folgenden Versuchsreihe wurde die radioaktive Lösung mit Remstaler Elisabethenquelle verdünnt, deren gasförmige Bestandteile vorher durch Erhitzen abgedampft wurden. 1 ml der verabreichten Lösung enthielt:

Kationen:

K^+	0, 5912	µval
Na^+	36, 7016	"
Ca^{++}	20, 7210	", davon 0, 2374 µval Ca^{45}
Mg^{++}	5, 7457	"
Fe^{++}	0, 0033	"

Anionen:

Cl^-	34, 2307	µval
SO_4^{--}	19, 1027	"
HCO_3^-	10, 5263	"

Undissoziierte Stoffe:

H_2SiO_3	0, 1501	µmol

Für jeden der 3 Darmabschnitte wurden ebenfalls 8 Untersuchungen angestellt. Tabelle 8 (S.45/46) bringt die Resorptionsraten von Jejunum, Tabelle 9 (S.47/48) vom Ileum und Tabelle 10 (S.49/50) vom Colon zur Darstellung.

Der Unterschied im Resorptionsgeschehen an Jejunum, Ileum und Colon ist signifikant gesichert. Das Verhältnis kann mit 8 : 3 : 2 angegeben werden. Die Resorptionsraten betragen bei 1 Stunde 20, 41 ($\pm$4, 39)% für das Jejunum, 8, 47 ($\pm$0, 99)% für das Ileum und 5, 25 ($\pm$0, 79)% für das Colon. Die abklingende Aufnahmefähigkeit in aboraler Richtung ist wieder klar ersichtlich. Ab 40 Minuten tritt eine flachere Resorptionstendenz zutage. Der Unterschied zwischen Jejunum und Ileum ist wie bei allen früheren Versuchen größer als die Differenz zwischen Ileum und Colon. Pro cm^2 resorbierender Darmfläche ließen sich für das Jejunum 1, 21%, für das Ileum 0, 48% und für das Colon 0,29% berechnen.

Vergleich der Ergebnisse mit Normallösung, Ca-ärmerer und Ca-reicherer Lösung

Bei der Aufnahme eines jeden Stoffes tritt die Frage nach seiner Verwertbarkeit durch den Organismus auf. Wir haben schon erwähnt, daß dabei Zustand, Bindung, Konzentration und Applikationsort von ausschlaggebender Bedeutung sind, ebenso wie die Faktoren des Milieus. Ein Teil dieses Komplexes, wie Zustand und Applikationsort mit Milieu, wurde bereits abgehandelt. Die restlichen Fragen, die Bindungsmöglichkeiten des Ca, die Ca-Konzentration und die Milieu-Einflüsse durch andere Ionen, müssen in diesem Zusammenhang noch diskutiert werden, nachdem sich bei Vergleich der Ergebnisse herausgestellt hat, daß in ein und demselben Darmabschnitt die Resorptionsgröße von Ca bei den verschiedenen Testlösungen ganz erheblichen Schwankungen unterworfen war. Zur Veranschaulichung der Differenzen wurden in Abbildung 5 (Seite 51) die Resorptionskurven der 3 Testlösungen für das Jejunum, und Abbildung 6 (Seite 52) für das Ileum und in Abbildung 7 (Seite 53) für das Colon dargestellt. Die Standardfehler des Mittelwertes wurden bei den Resorptionsraten durch die vertikal eingetragenen Strecken gekennzeichnet, wobei die Länge der Größe des Standardfehlers entspricht. Die Zeiten sind wieder auf der Abszisse, die prozentuale Resorption auf der Ordinate angegeben.

Tabelle 8: Resorption von Ca^{45} aus dem Jejunum normaler Ratten (Ca-reichere Lösung)

T Nr.	1, 5'	4, 5'	7, 5'	10, 5'	13, 5'	16, 5'	19, 5'	22, 5'	25,
86	1, 2	2, 6	4, 1	6, 0	7, 9	9, 1	10, 2	11, 1	12,
87	0, 7	2, 3	3, 9	6, 7	8, 0	8, 9	11, 3	13, 2	14,
88	0, 9	2, 1	3, 5	5, 7	7, 0	8, 5	9, 9	10, 8	11,
89	0, 5	1, 8	2, 7	3, 6	4, 2	4, 6	5, 4	6, 9	8,
90	0, 8	1, 3	2, 3	2, 9	3, 5	4, 2	5, 1	5, 9	6,
91	0, 4	1, 1	2, 1	2, 6	3, 8	5, 0	5, 7	6, 2	6,
92	3, 1	7, 3	10, 0	13, 4	17, 8	20, 4	22, 8	25, 8	28,
93	0, 3	0, 6	1, 0	1, 4	2, 0	2, 5	2, 8	3, 1	3,
S	7, 9	19, 1	29, 6	42, 3	54, 2	63, 2	73, 2	83, 0	92,
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8
M	0, 99	2, 39	3, 70	5, 29	6, 75	7, 88	9, 15	10, 38	11,
$\pm s$	0, 900	2, 093	2, 744	3, 768	4, 977	5, 621	6, 271	7, 062	7,
$\pm s_M$	0, 318	0, 740	0, 970	1, 332	1, 760	1, 988	2, 217	2, 497	2,

T = Abnahmezeit in Minuten; Nr. = Nummer des Experimentes; S = Summe der

M = Mittelwert der prozentualen Resorptionsraten; s = Standardabweichung; s_M =

8, 5'	31, 5'	34, 5'	37, 5'	40, 0'	45, 0'	50, 0'	55, 0'	60, 0'
2, 6	13, 3	14, 1	15, 0	15, 9	16, 6	17, 3	17, 9	18, 5
5, 6	16, 5	17, 3	18, 5	19, 8	21, 0	22, 2	23, 3	24, 3
2, 3	13, 7	15, 6	17, 2	18, 2	19, 4	20, 6	21, 6	22, 6
9, 2	10, 0	10, 9	11, 7	12, 4	12, 9	13, 5	14, 8	16, 3
7, 4	8, 2	9, 1	9, 8	10, 4	11, 0	11, 6	12, 4	13, 3
7, 2	7, 6	7, 9	8, 4	9, 0	9, 4	9, 8	10, 4	11, 0
1, 4	34, 0	36, 7	39, 0	40, 9	43, 1	45, 4	46, 9	48, 2
3, 6	4, 1	4, 5	5, 3	6, 2	7, 0	7, 9	8, 6	9, 1
9, 3	107, 4	116, 1	124, 9	132, 8	140, 4	148, 3	155, 9	163, 3
8	8	8	8	8	8	8	8	8
2, 41	13, 43	14, 51	15, 61	16, 60	17, 55	18, 54	19, 49	20, 41
8, 544	9, 210	9, 912	10, 459	10, 864	11, 409	11, 975	12, 226	12, 420
3, 021	3, 257	3, 505	3, 698	3, 842	4, 034	4, 234	4, 323	4, 392

tualen Resorptionsraten; n = Anzahl der Experimente;

rdfehler des Mittelwertes.

Tabelle 9: Resorption von Ca^{45} aus dem Ileum normaler Ratten (Ca-reichere Lösung)

T Nr.	1, 5'	4, 5'	7, 5'	10, 5'	13, 5'	16, 5'	19, 5'	22, 5'	25,
94	0, 5	1, 0	1, 7	2, 1	2, 5	2, 9	3, 3	3, 7	4,
95	0, 7	1, 5	2, 1	2, 7	3, 2	3, 6	4, 0	4, 3	4,
96	0, 3	0, 9	1, 3	1, 7	2, 0	2, 3	2, 7	3, 4	3,
98	0, 7	1, 6	2, 7	3, 5	4, 0	4, 7	5, 5	6, 2	6,
99	0, 4	1, 0	1, 8	2, 1	2, 5	3, 1	3, 8	4, 3	4,
100	0, 2	0, 7	1, 1	1, 4	1, 7	2, 0	2, 3	2, 6	2,
101	0, 7	1, 4	1, 8	2, 2	2, 5	2, 9	3, 0	3, 9	4,
102	0, 2	0, 6	1, 0	1, 4	1, 9	2, 4	2, 8	3, 1	3,
S	3, 7	8, 7	13, 5	17, 1	20, 3	23, 9	27, 4	31, 5	35,
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8
M	0, 46	1, 09	1, 69	2, 14	2, 54	2, 99	3, 43	3, 94	4,
$\pm s$	0, 224	0, 374	0, 557	0, 700	0, 755	0, 970	1, 009	1, 082	1,
$\pm s_M$	0, 079	0, 132	0, 197	0, 248	0, 267	0, 343	0, 357	0, 383	0,

T = Abnahmezeit in Minuten; Nr. = Nummer des Experimentes; S = Summe der

M = Mittelwert der prozentualen Resorptionsraten; s = Standardabweichung; s_M =

	28, 5'	31, 5'	34, 5'	37, 5'	40, 0'	45, 0'	50, 0'	55, 0'	60, 0'
	4, 3	4, 6	4, 9	5, 2	5, 5	5, 9	6, 3	6, 1	5, 6
	4, 9	5, 3	5, 6	5, 9	6, 2	6, 5	6, 9	7, 4	7, 9
	4, 3	4, 7	5, 2	5, 9	6, 7	7, 1	7, 4	7, 9	8, 5
	7, 8	8, 7	9, 4	9, 1	8, 6	9, 5	10, 9	12, 5	14, 3
	5, 5	6, 1	6, 5	6, 9	7, 2	7, 5	7, 9	8, 3	8, 7
	3, 5	4, 0	4, 3	4, 7	5, 1	5, 4	5, 7	6, 1	6, 8
	5, 0	5, 3	5, 5	5, 9	6, 3	6, 7	7, 2	7, 5	7, 7
	3, 7	4, 0	4, 3	4, 6	4, 9	5, 2	5, 6		
	39, 0	42, 7	45, 7	48, 2	50, 5	53, 8	57, 9	55, 8	59, 3
	8	8	8	8	8	8	8	7	7
8	4, 88	5, 34	5, 71	6, 03	6, 31	6, 75	7, 24	7, 97	8, 47
75	1, 357	1, 533	1, 655	1, 449	1, 212	1, 375	1, 688	2, 168	2, 789
15	0, 480	0, 542	0, 585	0, 512	0, 429	0, 486	0, 597	0, 767	0, 986

prozentualen Resorptionsraten; n = Anzahl der Experimente;

Standardfehler des Mittelwertes.

Tabelle 10: Resorption von Ca^{45} aus dem Colon normaler Ratten (Ca-reichere Lösung)

T Nr.	1,5'	4,5'	7,5'	10,5'	13,5'	16,5'	19,5'	22,5'	25,5'
103		0,5	0,7	0,9	1,0	1,1	1,2	1,4	1,7
104	0,1	0,2	0,4	0,5	0,7	1,0	1,4	1,6	1,7
105	0,2	0,6	0,9	1,1	1,5	1,9	2,3	2,7	3,2
106	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,9	1,1	1,2
107	0,3	0,6	1,0	1,3	1,5	1,7	1,9	2,7	3,5
108	0,3	0,7	1,0	1,4	1,9	2,3	2,7	3,0	3,3
109	0,3	0,9	1,2	1,3	1,6	1,9	2,2	2,4	2,6
110	0,0	0,1	0,2	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9
S	1,3	3,8	5,7	7,3	9,2	11,1	13,3	15,7	18,1
n	7	8	8	8	8	8	8	8	8
M	0,19	0,48	0,71	0,91	1,15	1,39	1,66	1,96	2,26
$\pm$ s	0,141	0,283	0,374	0,424	0,548	0,648	0,721	0,836	1,015
$\pm s_M$	0,053	0,100	0,132	0,150	0,194	0,229	0,255	0,296	0,359

T = Abnahmezeit in Minuten; Nr. = Nummer des Experimentes; S = Summe der

M = Mittelwert der prozentualen Resorptionsraten; s = Standardabweichung; s_M =

-

28,5'	31,5'	34,5'	37,5'	40,0'	45,0'	50,0'	55,0'	60,0'
1,9	2,2	2,4	2,6	2,9	2,8	2,7		
2,1	2,5	2,8	3,2	3,7	4,1	4,4	4,7	5,0
3,5	3,7	4,0	4,2	4,4	4,7	4,9	5,4	6,0
1,0	0,9	1,0	1,1	1,2				
3,4	3,4	4,0	3,8	3,9	4,2	4,6	4,9	5,1
3,8	4,3	4,5	5,4	6,3	6,8	7,2	7,7	7,8
3,2	3,7	4,0	4,3	4,5	4,8	5,2	5,4	5,7
1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,4	1,5	1,7	1,9
19,9	21,8	23,9	25,9	28,3	28,8	30,5	29,8	31,5
8	8	8	8	8	7	7	6	6
2,49	2,73	2,99	3,24	3,54	4,11	4,36	4,97	5,25
1,136	1,261	1,357	1,506	1,685	1,691	1,838	1,929	1,926
0,402	0,446	0,480	0,530	0,596	0,639	0,695	0,787	0,785

prozentualen Resorptionsraten; n = Anzahl der Experimente;

Standardfehler des Mittelwertes.

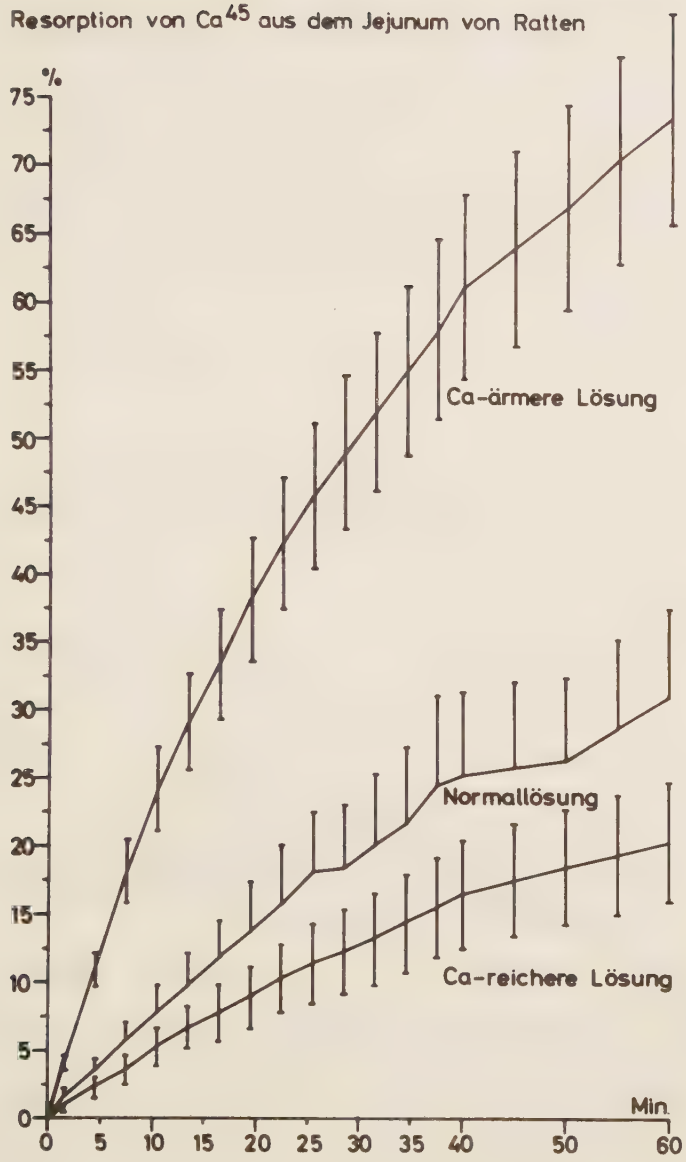
Resorption von Ca45 aus dem Jejunum von Ratten
%
75
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
Ca-ärmere Lösung
Normallösung
Ca-reichere Lösung
Min.
0
5
10
15
20
25
30
35
40
50
60

Abbildung 5

Am Jejunum wurde die Ca-ärmere Lösung zu 73, 54 (± 7, 7)%, die Normal-Lösung zu 31,11 (± 6, 44)%, die Ca-reichere Lösung zu 20,41 (± 4, 39)% resorbiert. Das entspricht einem ungefähren Verhältnis von 14 : 6 : 4. Die Kurven unterscheiden sich mit einer deutlichen Signifikanz. Die geringste Signifikanz besteht ab 16,5 Minuten zwischen den Werten der Normal-Lösung und der Ca-reicheren Lösung mit $p < 0,01$, ein Wert, welcher aber statistisch anerkannt ist. Die enormen Abweichungen im Jejunum gegenüber der geringeren im Ileum und noch kleineren im Colon können die Auffassung nur noch bestärken, daß hier in erhöhtem Maße spezifische "Carrier"-Systeme für Ca lokalisiert sind.

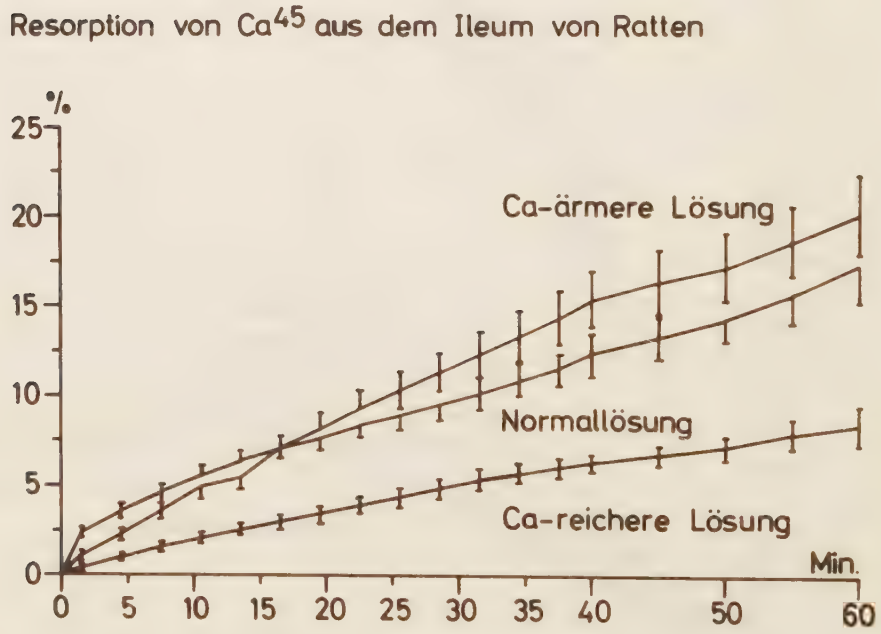

Abbildung 6

Am Ileum beträgt die Resorptionsrate für die Ca-ärmere Lösung 20,11 (±2,21)%, für die Normal-Lösung 17,30 (±2,04)% und für die Ca-reichere Lösung 8,47 (±0,99)%. Es handelt sich also um ein Verhältnis von ca. 5 : 4 : 2. Zwischen dem Resorptionsverlauf der einzelnen Kurven herrscht eine hohe Signifikanz, nur im Schnittpunktsbereich bei 17 Minuten und am Ende bei 60 Minuten sinkt die Signifikanz zwischen den Werten der Ca-ärmeren Lösung und der Normal-Lösung ab. Hier gelten folgende Signifikanz-Bereiche: Bei 10,5 Min. : $p = 0,90 - 0,80$ für $t = -0,22$; bei 16,5 Min. : $p = 0,95 - 0,90$ für $t = -0,08$; bei 25,5 Min. : $p = 0,02 - 0,01$ für $t = 2,72$; ab 28,5 Min. bis einschl. 55 Min. statistische Signifikanz von $p < 0,01$; bei 60 Min. : $p = 0,05 - 0,025$ für $t = 2,40$. Bis 17 Min. wurde also die Normal-Lösung schneller resorbiert als die Ca-ärmere Lösung.

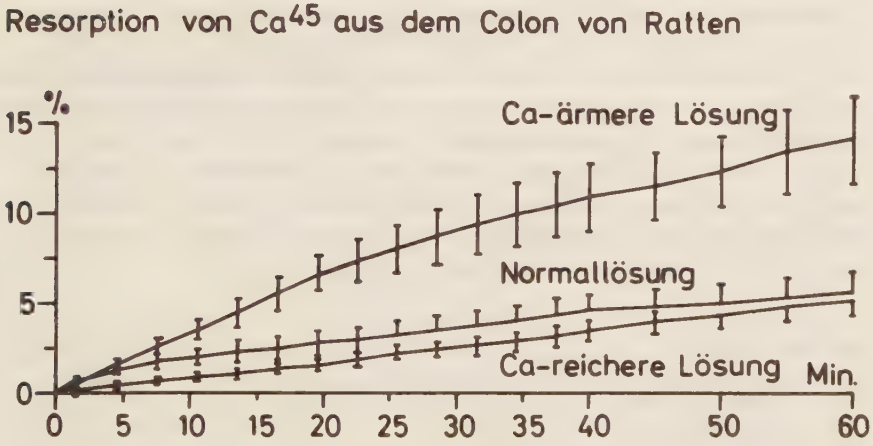

Abbildung 7

Am Colon wurde als Resorptionsgröße für die Ca-ärmere Lösung 14,26 (±2,39)%, für die Normal-Lösung 5,69 (±1,14)%, für die Ca-reichere Lösung 5,25 (±0,79)% festgestellt. Das Verhältnis ist demnach ungefähr 3 : 1 : 1, obwohl eine statistische Signifikanz erst ab dem 50-Minuten-Wert zwischen den Kurven der Normal-Lösung und der Ca-reicheren Lösung nicht mehr vorliegt (bei 50 Min. : $p = 0,20 - 0,10$ für $t = 1,39$; bei 60 Min. : $p = 0,50 - 0,40$

für t = 0,77). Die beiden Kurven für die Normal-Lösung und die Ca-ärmere Lösung überschneiden sich bei 2 Minuten. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde die Normal-Lösung wesentlich schneller als die Ca-ärmere Lösung resorbiert.

Diskussion

Diese auffallend großen Differenzen an ein und demselben Resorptionsort sind nur aus den unterschiedlichen Zusammensetzungen der Testflüssigkeiten zu erklären. Diesem Problem konnte aber im Rahmen der vorliegenden Arbeit mit Hilfe von Experimenten nicht nachgegangen werden, so daß in der Diskussion der Versuch unternommen wird, die Fragen auf spekulative Weise und durch Zitieren anderer Autoren zu klären.

Die entscheidende Rolle fällt wohl solchen Kationen zu, die den sog. Transportmechanismus für Ca in antagonistischer und synergistischer Weise beeinflussen; weiterhin auch jenen Anionen, die die Transportfähigkeit von Ca durch Bildung leicht dissoziabler Verbindungen fördern oder durch Bildung schwer dissoziabler Komplexe beeinträchtigen. Deshalb erscheint es doch notwendig, die einzelnen in den Mineralwässern bzw. verabreichten Testlösungen (pro ml) vorkommenden Substanzen auf ihre Bedeutung im Hinblick auf die Ca-Resorption einzeln genau zu betrachten. Zur Erleichterung sind vor jedem Abschnitt die Konzentrationen in µval/ml des betreffenden Stoffes in der Reihenfolge - Ca-ärmerer Lösung zu Normal-Lösung zu Ca-reicherer Lösung - nochmals aufgeführt.

Einfluß von K^+.

K^+. 0,1462 : 0,3241 : 0,5912

Ca^{++}. 4,2228 : 9,2466 : 20,7210

Von den K-Ionen ist bekannt, daß sie die Ca-Resorption im oberen Dünndarmabschnitt kompetitiv hemmen (1), was von SCHACHTER et al. (70) festgestellt wurde. SCHACHTER et al. (56) untersuchten auch weiter das Konzentrationsverhältnis von verschiedenen Kationen zwischen Serosa- und Mucosaseite am Duodenum. Dabei stellten sie ebenfalls eine Vermin-

derung des Konzentrationsgefälles von Ca fest, wenn die extracelluläre K-Konzentration erhöht wurde. Eine solche extracelluläre "Konkurrenz" zwischen K^+ und Ca^{++} wurde bereits von RINGER (1884) am durchströmten Herzen, von GOSSWEILER et al. (71) am Skeletmuskel und von MAZIA (72) an der Zelloberfläche beschrieben. Der Antagonismus zwischen K-Ionen-Konzentration und Ca-Konzentrationsgefälle vollzieht sich nach einer linearen Funktion, d.h. daß bei K-Konzentrationszunahme auch das Verhältnis Ca-Konzentration zu Ca-Resorption größer wird, bzw. der resorbierte Anteil an Ca kleiner wird. Diese Beziehung wurde an Hand der Ergebnisse am Jejunum graphisch in Abbildung 8 dargestellt.

Intestinale Resorptionsabhängigkeit von Ca^{45} vom intraluminalen K-Gehalt

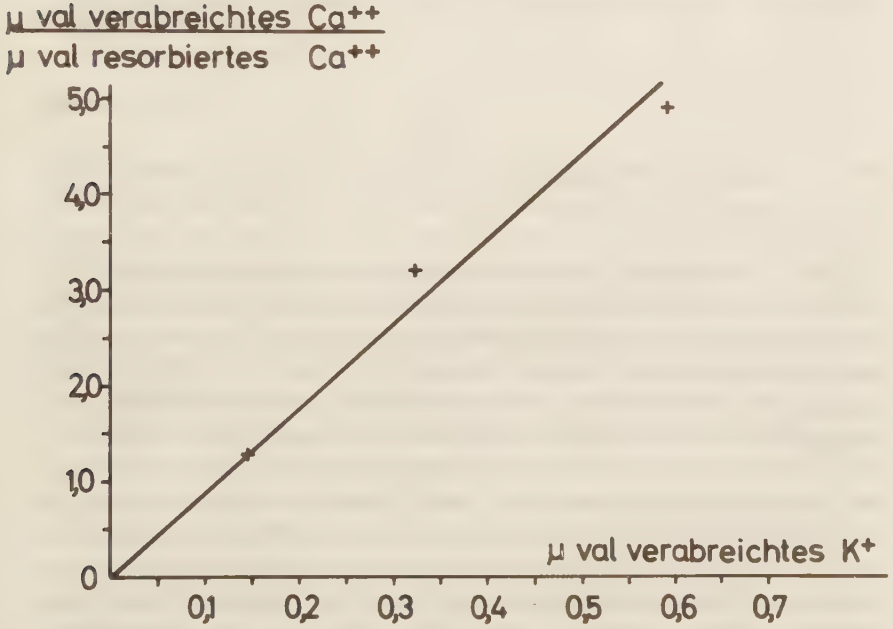

Abbildung 8

In unserem Fall wäre eine Erklärung dafür gefunden, daß bei den Lösungen mit geringerer K-Konzentration eine um ein Wesentliches gesteigerte Ca-Aufnahme stattgefunden hat, die um so größer in den Abschnitten ist, in denen sich mehr Transportmechanismen pro Flächeneinheit befinden und diese dadurch allein dem Ca-Transport zur Verfügung stehen. Darum die verhältnismäßig hohe Resorption von 73,54% im Jejunum. Demgegenüber fand bei hoher K-Konzentration nur eine Resorption von 20,41% statt, weil offensichtlich das Trägersystem von den K-Ionen mitbeansprucht bzw. kompetitiv gehemmt wurde. Ähnlich verhält es sich bei den anderen Darmabschnitten, nur traten hier die Abweichungen wegen der allgemein geringeren Resorption mangels "Carrier"-Systeme nicht so deutlich zutage. Die Beziehungen zwischen Ca^{++} und K^{+} wurden durch die elektronen-mikroskopischen Befunde von WEISS (73) noch gestützt, der ein Anschwellen der intramitochondrialen Granula der duodenalen Resorptionszellen auch bei Zufuhr von K (und auch Na) zeigen konnte. Nach BERGER (74) wurden ähnliche Granula in den Mitochondrien der renalen Tubulus-Zellen gesehen. Er vermutet, daß diese Granula analog einem Kationen-Austauscher für den Transport verantwortlich sind.

Einfluß von Na^{+}

Na^{+}.	75, 3517 :	20, 5207 :	36, 7016
Ca^{++}.	4, 2228 :	9, 2466 :	20, 7210

Über den Einfluß von Na^{+} auf die Ca-Resorption ist fast nichts bekannt. Wenn man die vermehrte Aufnahme von Ca der erhöhten Konzentration von Na, ohne Berücksichtigung der anderen Ionen, zuschreibt, muß man die Einschränkung machen, daß für die Förderung der Ca-Resorption nicht die Resorptionsgröße, sondern die Konzentration von Na in der Testflüssigkeit ausschlaggebend ist. Wenn eine vermehrte Resorption von Na, wie sie MOLL (11) unter Aldosteron feststellte, stattfindet, kommt es zu keiner Erhöhung der Ca-Resorption, wie später noch gezeigt werden wird. In diesem Zusammenhang soll auf die bis jetzt herausgearbeiteten Beziehungen zwischen Na und Ca im Stoffwechsel hingewiesen werden, weil dadurch eventuell Erklärungen oder Rückschlüsse auf die gegenseitige Beeinflussung im Resorptionsgeschehen ermöglicht werden. So gelang es WALSER (75), die Ca-Clearance in Abhängigkeit von der Na-Clearance bei Hunden darzustellen. Das Bindeglied zwischen Ca- und Na-Transport ist heute noch unbekannt. Es ist aber denkbar, daß für beide Ionen ein gemeinsamer Trägermechanismus vorhanden ist,

der möglicherweise sogar eine bestimmbare "Affinität" zu Ca oder Na besitzt. Denn NIELSEN/KE und LUTTGAU (75) haben die Ca-Ionen-Bezeichnung als einen wesentlichen Bestandteil der Hinzmembranbezeichnet. HODGKIN et al. (71) berichten über ähnliche Konkurrenzbeziehungen zwischen den beiden Ionen beim Membrantransport am Ranvierschen Schnürring. In Anlehnung an diese Feststellungen untersuchten SCHACHTER et al. (58) die gegenseitige Beeinflussung von Ca und Na an Darmschlingen in vitro. Dabei fanden sie keine eindeutige Abhängigkeit zwischen Na und Ca für den Ca-Transportmechanismus, nachdem das Ca^{45}-Verhältnis von Mucosa- zur Serosaseite im Na-reichen Medium 3,9, im Na-armen Medium 3,6 betrug. DUMONT et al. (78) dagegen schreiben der Darm-Ca-Konzentration eine starke Wirkung auf die Absorptionsrate von Na zu. ALLSBROOK (79) berichtet, daß die Ca-Konzentration von ungefähr 1mmol/l in der Lösung einen hemmenden Effekt auf die Na- und Flüssigkeits-Absorption ausüben.

Einfluß der Ca-Konzentration

Ca^{++}. 4,2228 : 9,2466 : 20,7210

Bisher wurden nur andere Ionen auf ihre Einflußmöglichkeit bei der Ca-Resorption untersucht. Dies soll auch im weiteren Verlauf fortgeführt werden. Doch soll hier nicht unterlassen werden, die Ca-Ionen selbst unter die Lupe zu nehmen, weil ihre verschieden hohe Konzentration bei den einzelnen Untersuchungsreihen wohl am meisten für die aufgetretenen Differenzen verantwortlich gemacht werden kann. Die Ca-Konzentration war am niedrigsten bei den Versuchen mit der höchsten Resorption und am höchsten bei denen mit der geringsten Resorption. Das ist deutlich aus den in Abbildung 9 (Seite 58) eingetragenen Werten vom Jejunum ersichtlich.

Intestinale Resorptionsabhängigkeit von Ca^{45} von der intraluminalen Ca-Konzentration

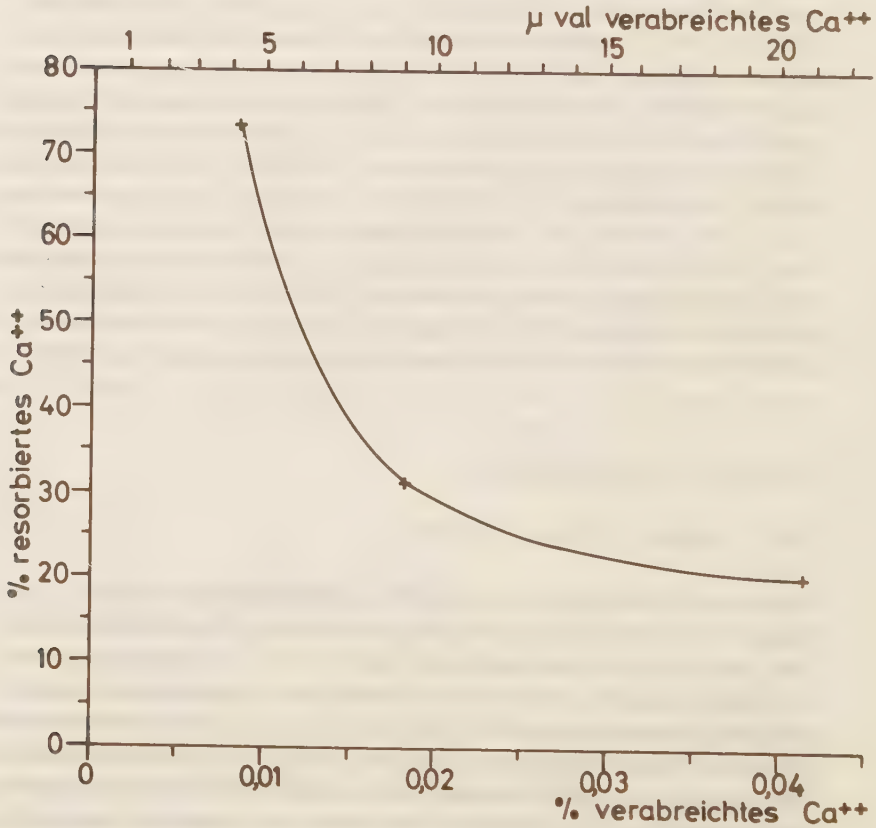

Abbildung 9

CRAMER und DUECK (80) haben ja bereits an Hunden festgestellt, daß bei Anstieg der Ca-Konzentration im Lumen die Netto-Absorptionsrate sich ebenfalls erhöht. Dies geschah aber nur bis zu einem Konzentrationswert von 12,5 mmol/l. Von diesem Punkt ab erfolgte kein weiterer Anstieg mehr und die Resorptionsrate blieb dieselbe. Bei graphischer Darstellung dieser Ergebnisse zeigte sich, daß die resultierende Kurve der MICHAELIS-MENTEN-

Gleichung unterworfen war. Allein aus dieser Tatsache läßt sich der Schluß ziehen, daß für den Ca-Transport ein Trägersystem verantwortlich gemacht werden muß, das eine maximale Absorptionskapazität aufweist, wie sie bereits für den Transport am Nierentubulus für einige Substanzen bekannt ist. Denn eine Beschränkung der Ca-Resorption würde bei einer physikalischen Diffusion nicht auftreten. KODICEK, CRUICKSBANK und RAISZ (81) bestätigten an Rattenuntersuchungen, daß die Ionen-Bewegung abhängig von der Ca-Konzentration im Darmlumen gegen einen Konzentrationsgradienten erfolgt, und fanden bei einer Konzentration von 0,25 µval/ml die hohe Resorptionsrate von 84%. Damit stimmt auch GRAN (82) überein, wenn er als Kriterium für die Resorption den Ca-Spiegel der Nahrung höher bewertet als die Einflüsse durch das Alter. Auch WASSERMAN (83) stellte eine - fast umgekehrt proportionale - Beziehung zwischen Resorption und Ca-Konzentration fest und erklärt sie, ebenso wie CRAMER (84), mit dem jeweiligen Sättigungsgrad der Ca-Träger. Er fand am Hühner-Duodenum einen Absorptionsabfall um den Faktor 4 bei Anstieg des intraluminalen Ca-Spiegels von 0, 04 mg (0,02 mval) auf 25 mg (1,28 mval).

Einfluß von Mg^{++}

Mg^{++}.	3,1587	: 7,0024 :	5,7457
Ca^{++}.	4,2228	: 9,2466 :	20,7210

Wenn auch die Mg-Ionen-Konzentration bei unseren Versuchen in keinem besonders deutlich hervortretenden Zusammenhang mit den Resorptionswerten gebracht werden kann, so ist dennoch ihr Einfluß nicht zu leugnen. Dafür spricht die Tatsache, daß bei den höchsten Resorptionsergebnissen die geringste Mg-Konzentration vorlag. Das stellt zwar keine Beweisführung dar, muß jedoch schon deswegen in die Diskussion geworfen und mitberücksichtigt werden, nachdem Beziehungen zwischen Ca- und Mg-Ionen von einigen Autoren offensichtlich festgestellt worden sind. So beobachteten CRAMER und DUECK (80) in vivo und auch SCHACHTER et al. (56) in vitro, daß eine wechselseitige Störung - physikalisch ausgedrückt - eine Art Interferenz, am Transportsystem zwischen den beiden Ionen besteht. Sicher ist dabei das Konzentrationsverhältnis zwischen Mucosa- und Serosa-Seite von einiger Bedeutung, das von SCHACHTER et al. (56) für Ca mit 6,2, für Mg mit 0,4 angegeben wurde. DAVIS (85) berichtet von einer Hypomagnesaemie bei erhöhtem Ca-Einlaß; dasselbe bestätigten COLBY und FRYE (86) und außerdem HEGSTED et al. (87). MACINTYRE (88) stellte sogar eine Hypercalcaemie wegen mangelnder Ca-

Exkretion auf Grund von Mg-Mangel fest. Umgekehrt legte MALCOLM (89) bei Hundeversuchen eine negative Bilanz einer erhöhten Mg-Zufuhr zugrunde. Ebenfalls eine erhöhte Urinausscheidung von Ca durch Zufuhr großer Mg-Mengen verursachten TIBBETTS und AUB (90) an menschlichen Versuchspersonen. WOOLLEY(91) bezeichnet die Mg-Ionen als Antagonisten der Ca-Ionen. Alle diese Gesichtspunkte sprechen dafür, daß für die Resorption am Darm und am Nierentubulus für Ca und Mg ein gemeinsames Transportsystem besteht. SCHACHTER und ROSEN (54) fanden an Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen einen verminderten Ca-Transport durch die Darmwand bei Anwesenheit von Mg-Ionen, ein Befund, der von ROBISON, McLEOD und ROSENHEIM (92) bestätigt wurde. Nachdem PALMER et al. (93) bei Phosphor-Mangelernährung durch Gaben von Mg eine Senkung des Ca-Spiegels bewirkt hatten, hielten es CARLSWELL und WINTER (94) und später TUFTS und GREENBERG (95) für möglich, daß der Antagonismus zwischen Ca und Mg abhängig ist vom Phosphorspiegel.

Einfluß von Fe^{++}

Fe^{++}.	0,0247	: 0,0547 :	0,0033
Ca^{++}.	4,2228	: 9,2466 :	20,7210

In den verabreichten Lösungen war im Verhältnis zu den übrigen Substanzen wenig zweiwertiges Eisen vorhanden, so daß diese Ionen so gut wie keine Wirkung auf die Resorption ausüben konnten. Wenn tatsächlich ein Einfluß bestand, konnte er nur im oberen Dünndarmabschnitt zur Wirkung kommen. Denn dort bestehen die für die divalente Transportform notwendigen Bedingungen, wie noch verhältnismäßig niedriger pH-Wert und Schleimhautzellen, die zum Transport der Ferro-Form fähig sind, was ja bekanntlich zur Produktion von Apoferritin und damit zur Bildung von Ferritin führen soll. DAVIS (96) schließt die Möglichkeit nicht aus, daß zu diesem Transport die gleichen oder ähnliche Mechanismen wie für den Ca-Transport benützt werden, da es sich ja hierbei um die zweiwertige Transportform handelt. DAVIS (96) sieht eine Bestätigung dieser Ansicht darin, daß es gelungen ist, in vitro eine Hemmung des Ca-Überganges am Darm durch divalentes Fe zu erzeugen, aber auch eine umgekehrte Behinderung hervorzurufen. Solches berichteten auch RICHARDS und GREIG (97), DE und BASU (98), CHAPMAN und CAMPBELL (99) und GREIG (100).

Einfluß von Mn^{++}

Mn^{++}.	0,0004	: 0,0009 :	0,0000
Ca^{++}.	4,2228	: 9,2466 :	20,7210

Die Anwesenheit von minimalen Mengen zweiwertiger Mn-Ionen in den Lösungen, die Kondrauer Madonnenbrunnen enthielten, war sicher nicht von Bedeutung. Es soll hier nur der Vollständigkeit halber darüber gesprochen werden. Die Beziehungen, die zwischen Ca und Mn bei der Resorption aus dem Darm bestehen, sind von derselben Art wie beim zweiwertigen Fe. Durch erhöhte Ca-Zufuhr wird der Mn-Einstrom vermindert, und ebenso umgekehrt. Diese Beziehung wurde von COTZIAS (101) sowohl bei der pflanzlichen als auch bei der tierischen Ernährung beobachtet. WACHTEL et al. (102) und MILLER et al. (103) schlugen eine Brücke zwischen hohen Ca-Gehalt und Mn-Mangel über den Phosphorgehalt. COTZIAS ist sogar der Ansicht, daß nur die trivalente Form des Mn, die aber nicht die gebräuchliche Nahrungsform darstellt, eine Hauptwirkung auf andere Ionen und damit auch auf Ca ausübt.

Am Ende der Besprechung der Beziehungen zwischen Ca-Resorption und anderen positiven Ionen sollen noch weitere Kationen angeführt werden, die eventuell ähnliche Wirkungen aufweisen. DAVIS (85) berichtet über Ba^{++}, Zn^{++} und Cu^{++} in ähnlicher Weise wie über Fe und Mn. Auch Sr^{++} gehört in diese Reihe, nimmt aber insofern eine Sonderstellung ein, als es Ca teilweise im Gewebe ersetzen kann. An dieser Stelle ist es gerechtfertigt, wie SCHACHTER et al. (56) den Verdacht zu äußern, daß der Transportmechanismus für Ca doch spezifischer Art ist, da das Konzentrationsverhältnis zwischen Serosa- und Mucosa-Seite für Sr^{++} nur 1,4 (für Ca 6,2) beträgt. Ganz am Rande seien noch Be^{++}, Co^{++}, Cd^{++} und Cs^{+} erwähnt, die möglicherweise bei der Resorption ähnliche Stellungen und Funktionen einnehmen, wie die oben beschriebenen Ionen, da sie auf Vit. D-Zufuhr ebenso ansprechen wie diese. Nach WASSERMAN (83) kommt es nämlich unter Vit. D zum Anstieg des bidirektionalen Flusses von Ca durch die Dünndarmwand.

SCHACHTER, DOWDLE und SCHENKER (56) messen die größere Bedeutung bei der Ca-Resorption den Kationen bei, nachdem sie bei ihren Untersuchungen feststellen konnten, daß in erster Linie ein für Ca verhältnismäßig spezifischer, aktiver Kationen-"Pump"-Mechanismus - in etwa analog dem Na-Transport-Mechanismus der Froschhaut - in Frage kommt.

So wichtig diese Erkenntnis ist, so darf aber doch nicht außer Acht gelassen

werden, daß es ja im Prinzip doch auch auf den Grad der Ionisation ankommt. Dafür spielt aber eben die Möglichkeit der Dissoziation die entscheidende Rolle, die außer vom umgebenden sauren oder alkalischen Milieu nicht zuletzt von der Art des Anions des verabreichten Ca-Komplexes abhängt.

Auch in unserem Fall kann Ca in verschiedenen Verbindungen vorgelegen haben, was eine Betrachtung der verwendeten Anionen notwendig macht.

Einfluß von Cl^-

Cl^-.	83,2227	: 14,8996	: 34,2307
Ca^{++}.	4,2228	: 9,2466	: 20,7210

Die Cl-Ionen lagen bei den 3 verwendeten Testflüssigkeiten in sehr verschiedener Konzentration vor. Den höchsten Gehalt wies die Lösung mit der stärksten Resorption, den niedrigsten die Normal-Lösung auf. HUNGERLAND (1) erscheint es wichtig, daß der größte Teil der Ca-Salze und die Ca-Eiweiß-Verbindungen unter Einfluß der Magensalzsäure in das gut lösliche $CaCl_2$ übergeführt werden. Der Hauptanteil des nicht ionisierten Ca^{45} war bei den hier verabreichten Mischungen an Cl_2 gebunden. Es darf auch nicht übersehen werden, daß das noch in Frage kommende $Ca^{45}SO_4$ oder $Ca^{45}(HCO_3)_2$ verhältnismäßig leicht in $Ca^{45}Cl_2$ übergeführt wird. CRAMER (104) weist auf die mögliche Säuerung durch Cl-Ionen und damit Förderung der Resorption hin, was auch von NICOLAYSEN (104) bestätigt wurde.

Einfluß von SO_4^{--}

SO_4^{--}.	1,2450	: 2,7599	: 19,1027
Ca^{++}.	4,2228	: 9,2466	: 20,7210

Für eine mangelnde Resorption von Ca-Ionen spricht auch bei diesen Experimenten die mögliche Bindung an Sulfat-Ionen. Denn es zeigte sich, daß in den Fällen geringster Resorption höchste Sulfatwerte anzutreffen waren und umgekehrt. Auch HUNGERLAND (1) weist darauf - kurz vorher erwähnt - hin, daß Ca als Sulfatkomplex vor der intestinalen Aufnahme erst an Cl gebunden werden muß. Wie WALSER (42) zeigte, muß vor der Rückresorption im Tubulusapparat ebenfalls der Komplex zuerst dissoziiert werden.

Einfluß von HCO_3^-

HCO_3^-.	8,7718	: 19,4456	: 10,5263
Ca^{++}.	4,2228	: 9,2466	: 20,7210

Bei der Zubereitung der Lösung führten wir die vorhandenen Hydrogencarbonate durch Erhitzen unter CO_2-Abspaltung in normale Carbonate über, um einer Substanzveränderung bzw. Ionenverschiebung weitgehend vorzubeugen. So ist die Möglichkeit der Ca-Carbonatbildung ebenfalls zu erwägen. Dies ist auch von praktischer Bedeutung, da das mit der Nahrung zugeführte Ca ziemlich häufig als Carbonat vorkommt. NORDIN (96) stellte bei vergleichenden Untersuchungen zwischen der Resorption von Ca-Chlorid, Ca-Glycerophosphat und Ca-Carbonat fest, daß Letzteres im Gegensatz zu den beiden anderen Substanzen nur bei Vorliegen freier Salzsäure resorbiert wird. Zum gleichen Ergebnis kam NIEPMANN (105). Die Erklärung dafür ist in der einfachen chemischen Reaktion:

$$CaCO_3 + 2\,HCl \longrightarrow CaCl_2 + H_2O + CO_2$$

zu suchen, wie sie bei der Zersetzung von Marmor durch HCl im KIPP'schen Apparat abläuft. Mit Hilfe dieses Beispiels läßt sich wiederum die höhere Resorptionsrate im oberen Dünndarmabschnitt erklären, da eventuell vorkommendes Ca-Carbonat nur in diesem Bereich in das leichter dissoziable Ca-Chlorid übergeführt werden kann.

Einfluß von NO_3^-

NO_3^-.	0,0157	: 0,0348	: 0,0000
Ca^{++}.	4,2228	: 9,2466	: 20,7210

Bei den hier durchgeführten Versuchen war Nitrat nur in sehr geringem Ausmaß bei den Verdünnungen mit Kondrauer Madonnenbrunnen vorhanden. Über seine Wirkungen auf die Ca-Aufnahme ist fast nichts bekannt. Nur BIANCHI und SHANES (106) konnten bei Ersatz der Cl-Ionen durch NO_3-Ionen einen stärkeren Einstrom von Ca an der Membran des musculus sartorius feststellen. Dies sollte hier nur angeführt werden, um zu zeigen, daß vielleicht doch eine Beziehung zwischen beiden Ionen besteht.

Einflüsse anderer Ionen

Zur Abrundung der Betrachtungen über die möglichen Einflüsse der Anionen

sollen hier Ca-Acetat, Ca-Laevulinat, Ca-Gluconat und Ca-Lactat angeführt werden, von denen NICOLAYSEN (107) sagt, daß sie bei Versuchen an lebenden Ratten gleich gut resorbiert werden. Dagegen fand er, daß Ca-Phosphat wesentlich langsamer aufgenommen wird. Bereits 1930 stellte LOEW (108) bei ernährungswissenschaftlichen Untersuchungen an Haustieren fest, daß $CaCl_2$ besser verwertet wird als Futterkalk ($Ca_3(PO_4)_2$). BAYLOR (109) und MALM (110) konnten beim Menschen überhaupt keinen Effekt durch Phosphatgaben nachweisen, obwohl von TEREPKA, DOWSE und NEUMAN (111) angenommen wurde, daß Phosphat für den Ca-Transport durch die Darmwand nötig sei. Diese Ansicht wurde durch Resultate von THOMPSON und HIATT (112), LAU et al. (113) gestützt. Noch schwieriger ist die Beantwortung der Frage nach der Funktion von Citrat. Nach HAMILTON (114), ROMINGER (115) und GLANZMANN (116) bessern Citrat-Gaben die Ca-Resorption. SCHREIER (117), KLINKE und SCHILLERT (118) stimmten in ihren Untersuchungsergebnissen darin überein, daß Ca-Salze bei Anwesenheit von Citrat-Ionen ebenso schnell resorbiert werden wie völlig ionisiertes Ca. Dies wird der guten Wasserlöslichkeit des Tri-Ca-Citrat-Komplexes zugeschrieben. SCHACHTER (119) dagegen erwägt eine katalytische Wirkung des Citrats. Auf jeden Fall kann der günstige Erfolg bei Ca-Therapie mit Citrat nicht geleugnet werden, sei es, daß durch Komplexbindung ein Ca-Verlust über eine Kopplung an Phosphat verhindert wird, sei es, daß überschüssiges Ca durch Reduzierung niedrig gehalten wird.

Die Gaben von CaF werden vom Dünndarm in seinem oberen Anteil fast ebenso günstig aufgenommen wie die von $CaCl_2$, während nach RUBIN (120) das Aethylen-diamin-tetraacetat auf Ca resorptionshemmend wirkt.

Am Ende dieser Diskussion muß - wie immer, wenn so viele Faktoren vorhanden sind und berücksichtigt werden wollen - gesagt werden, daß bei der Ca-Resorption im allgemeinen, bei unseren Experimenten im speziellen sicher die Zusammensetzung des Verdauungssaftes bzw. der Testlösung im Ganzen in ihrer Wirkung zu betrachten ist.

Um aber diese zusammenhängenden Einflüsse überschauen zu können, war es notwendig, die Möglichkeiten einzeln zu erörtern. Nach unserer Ansicht ist in überwiegendem Maß die Ca-Konzentration im Lumen für die Höhe der Resorptionsrate verantwortlich, d.h. es findet bei hohem Ca-Gehalt eine verhältnismäßig niedrige Aufnahme statt.

Tabelle 11: Resorption von Ca^{45} aus dem Ileum normaler Ratten unt

T Nr.	1, 5'	4, 5'	7, 5'	10, 5'	13, 5'	16, 5'	19, 5'	22, 5'	25,
54	1, 2	1, 8	2, 3	2, 6	2, 9	3, 2	3, 5	3, 8	4,
55	0, 7	1, 0	1, 6	2, 6	3, 1	4, 0	5, 1	5, 8	6,
56	1, 0	1, 8	2, 5	2, 9	3, 3	3, 7	4, 2	4, 8	5,
57	0, 4	0, 7	0, 9	1, 1	1, 3	1, 6	1, 7	1, 8	1,
58	0, 4	0, 7	0, 9	1, 3	1, 5	1, 6	2, 0	2, 3	2,
S	3, 7	6, 0	8, 2	10, 5	12, 1	14, 1	16, 5	18, 5	20,
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
M	0, 74	1, 20	1, 64	2, 10	2, 42	2, 82	3, 30	3, 70	4,
$\pm s$	0, 361	0, 566	0, 755	0, 837	0, 943	1, 149	1, 446	1, 673	1,
$\pm s_M$	0, 161	0, 253	0, 338	0, 374	0, 422	0, 514	0, 647	0, 748	0,

T = Abnahmezeit in Minuten; Nr. = Nummer des Experimentes; S = Summe der

M = Mittelwert der prozentualen Resorptionsraten; s = Standardabweichung; s_M =

r Einfluß von Aldosteron

5'	28, 5'	31, 5'	34, 5'	37, 5'	40, 0'	45, 0'	50, 0'	55, 0'	60, 0'
2	4, 4	4, 8	5, 4	6, 0	6, 5	6, 9	7, 6	8, 5	10, 9
3	6, 8	7, 3	7, 7	8, 1	8, 4	8, 8	9, 2	9, 6	10, 0
5	6, 1	6, 7	7, 4	7, 8	8, 1	8, 8	9, 6	10, 7	11, 9
9	2, 0	2, 1	2, 2	2, 3	2, 4	2, 5	2, 6	2, 7	2, 8
5	2, 8	3, 1	3, 3	3, 4	3, 5	3, 8	4, 1	4, 8	5, 6
4	22, 1	24, 0	26, 0	27, 6	28, 9	30, 8	33, 1	36, 3	41, 2
	5	5	5	5	5	5	5	5	5
08	4, 42	4, 80	5, 20	5, 52	5, 78	6, 16	6, 62	7, 26	8, 24
884	2, 059	2, 238	2, 437	2, 596	2, 711	2, 891	3, 123	3, 300	3, 877
843	0, 921	1, 001	1, 090	1, 161	1, 212	1, 293	1, 397	1, 476	1, 734

rozentualen Resorptionsraten; n = Anzahl der Experimente;

Standardfehler des Mittelwertes.

l

s

Ergebnisse bei Gaben von Aldosteron

Bis jetzt untersuchten wir die Einflüsse des lokalen Milieus auf die intestinale Resorption von Ca. Mit der folgenden Testreihe wollen wir die mineralaktive, hormonelle Wirkung feststellen wie sie von Aldosteron auf das Gesamt-Milieu hinsichtlich der Ca-Resorption ausgeübt wird.

Zu diesem Zweck wurden ab 3 Tage vor dem Versuch 0,25 mg/24 Std. Aldocorten (D-Aldosteron) den Ratten intramuskulär injiziert. Die Resorptionsuntersuchungen wurden unter denselben Bedingungen und nach derselben Methode wie am Ileum von 5 Tieren durchgeführt. Als Testlösung diente die Normal-Lösung (S. 24), wie sie bei den ersten Resorptionsuntersuchungen verwendet wurde. Dadurch war es möglich, auftretende Unterschiede allein dem Mineralcorticosteroid zuzuschreiben. Die Resorptionsraten sind in Tabelle 11 (Seite 65/66) zu finden. In Abbildung 10 wurden die Ergebnisse graphisch dargestellt und zum Vergleich die Resorptionskurve des Ileum (aus der ersten Versuchsreihe) mit eingezeichnet. Der Standardfehler des Mittelwertes wurde auch hier bei den einzelnen Werten als Strecke eingetragen.

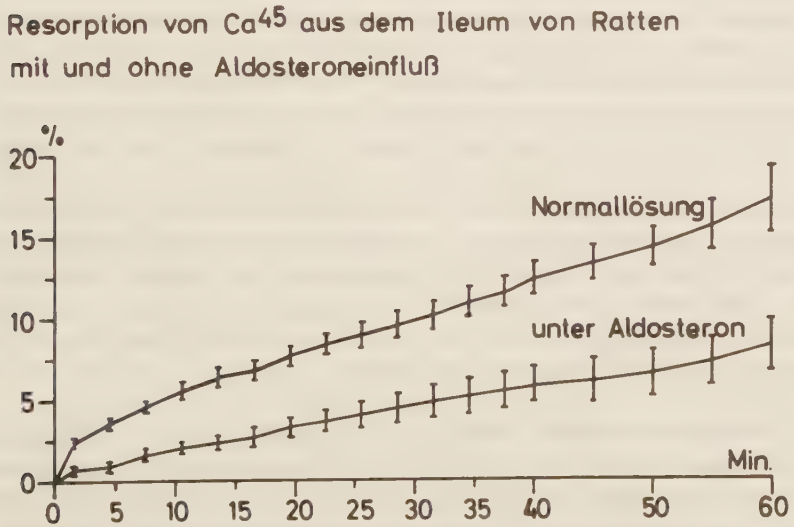

Abbildung 10

Wir haben unter Einfluß von Aldosteron eine Resorption von 8,24 (±1,73)% am Ileum festgestellt, was einer Aufnahme von 0,38% pro cm^2 Resorptionsfläche und Stunde entspricht. Ohne Aldocorten-Gaben hatten wir einen Wert von 17,30 (±2,04)% bzw. 0,77%/cm^2. Das Verhältnis kann also ungefähr mit 1 : 2 angegeben werden. Damit ist unter Aldosteron eindeutig eine Resorptionsminderung um über die Hälfte eingetreten, nachdem die beiden Kurven hochsignifikant differieren. Schon zu Versuchsbeginn war die Aufnahme herabgesetzt, während des Resorptionsverlaufes wurde die Divergenz immer deutlicher, besonders ab 40 Minuten.

Bei Entfernung des Darmabschnittes, der zur Untersuchung verwendet wurde, zeigte sich bei der Spülung in 0,9%iger NaCl-Lösung auch sofort eine deutliche oedematöse und gallertartige Quellung, die wohl auf die Mineralcorticoid-Gaben zurückzuführen ist.

Diskussion

Durch die bis jetzt vorliegenden Ergebnisse ist man zu der Annahme berechtigt, daß die Permeation an der Darmwand für Ca mit Hilfe von aktiven Transportmechanismen vollzogen wird. Weiter ist die Vorstellung, daß der Mechanismus im Zusammenhang mit der oxydativen Phosphorylierung steht, durch Versuche mit Stoffwechselinhibitoren begründet. Die Wirkungen der Nebennierenrindenhormone sind in ihrer Vielfalt schwer in dieses System voll so vieler unbekannter Faktoren einzugliedern. So kann auch hier durch den Versuch nur einfach die resorptionshemmende Wirkung des Mineralcorticoids Aldosteron auf Ca gezeigt werden, erklärt werden kann sie nur durch Deutungen und mit Hilfe anderer Autoren, die sich aber durchwegs nur mit Wirkungen der Glucocorticoide auf den Ca-Metabolismus beschäftigten. Unter physiologischen Bedingungen werden aber die grundlegenden Vorgänge des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels durch das 11-Desoxycorticosteron und dem 50-fach wirksameren 17-Oxycorticosteron bestimmt.

Wie zu Beginn beschrieben, wurden diese Untersuchungen nach derselben Methode durchgeführt, wie sie MOLL (11) bei seinen Arbeiten über den Na- und K-Stoffwechsel angibt. Er fand unter Aldosteron eine starke Erhöhung der Na-Resorption (eine geringe der K-Resorption), was in nachstehender Abbildung 11 (Seite 70) im Unterschied zur Ca-Aufnahme ersichtlich ist.

MOLL stellte nach 40 Min. am Ileum ohne Aldosteron eine Resorptionsrate

von 74,84 (± 3,44)%, mit Aldosteron eine von 92,13 (± 2,37)% fest. Dabei war aber die Hauptmenge bereits nach 16,5 Minuten aufgenommen. Auch bei ihm war der Unterschied zwischen den beiden Resorptionsgrößen immer statistisch signifikant ($p < 0,01$).

Zur Klärung der geringen Ca-Aufnahme ist möglicherweise die Feststellung von Bedeutung, daß bei dieser Versuchsgruppe durchwegs nach der Resection des Ileum das Darmsegment in der Spülflüssigkeit (0,9-prozentige NaCl-Lösung) oedematös gequollen war. MOLL (11) hat ja festgestellt, daß exogen zugeführtes Aldosteron die Na-Aufnahme beschleunigt, was im Sinne eines sekundären Aldosteronismus nach Herzversagen, nephrotischem Syndrom, Leberzirrhose oder Schwangerschaftstoxicose eine Oedementstehung zur Folge hat. Das seltene Auftreten von Oedemen bei primären Aldosteronismus (Conn-Syndrom) ist sowohl im Gegensatz zum sekundären Conn-Syndrom auf die hierbei meist normalen Kreislaufverhältnisse zurückzuführen, denn SCHWIEGK, RIECKER, WOLFF und KOCZOREK (121) haben festgestellt, daß erst bei extrazellulärer Volumenverkleinerung eine Abnahme des intrazellulären Na-K-Quotienten eintritt, was als Auslösungsmechanismus wiederum für die Aldosteron-Produktion betrachtet werden kann. Auf die Veränderungen im Volumen der Flüssigkeitsräume als Regulans haben MOLL und DAUGHERTY (122) hingewiesen; GROSS (123) sieht die Wirkung des Aldosteron auf die energetischen Vorgänge in der Zelle als einen enzymatischen, im Dienste des Elektrolytaustausches stehenden Prozesses. Damit ist die Steuerung dieser Vorgänge als Rückkopplungsmechanismus zu betrachten, in dessen Kreis auch die Erscheinungen des Ca-Haushaltes einzubeziehen sind.

Möglicherweise verhinderte dieses "latente" Oedem den Transport vom Darmlumen in die Blutbahn. Wahrscheinlicher ist der Gedanke, daß die Hemmung der Ca-Resorption auf einen direkten Einfluß des Aldosteron an den Zellgrenzflächen zurückzuführen ist, wie er sich auch auf Na und K auswirkt. Dafür sprechen auch die Befunde von MOLL und KOCZOREK (124) und KOCZOREK (125) bei der Oedem-Behandlung mit dem Aldosteron-Antagonisten Spirolacton, der seine kompetitive Hemmung nur bei Anwesenheit des 17-Oxycorticosteron entfalten kann. Aldosteron ist an der Darmbarriere in beiden Richtungen in gleicher Weise wirksam (SPÄT, SALIGA, STURCZ, SOLYOM (126) für Na und K) und kann deshalb als vollwertiger Antagonist des Vit. D in diesem Bereich bei der Ca-Resorption gelten. Zu diesem Ergebnis kamen schon HARRISON und HARRISON (127), WILLIAMS et al. (128), HOLDSWORTH (129) und WASSERMAN (83) bei ihren Experimenten mit Hydrocortison, welches ebenfalls mineralcorticoid ähnliche Wirkung aufweist. Gegensätzlicher

Resorption von $Na^{22/24}$ und Ca^{45} aus dem Ileum
normaler Ratten mit und ohne Einfluß von Aldosteron

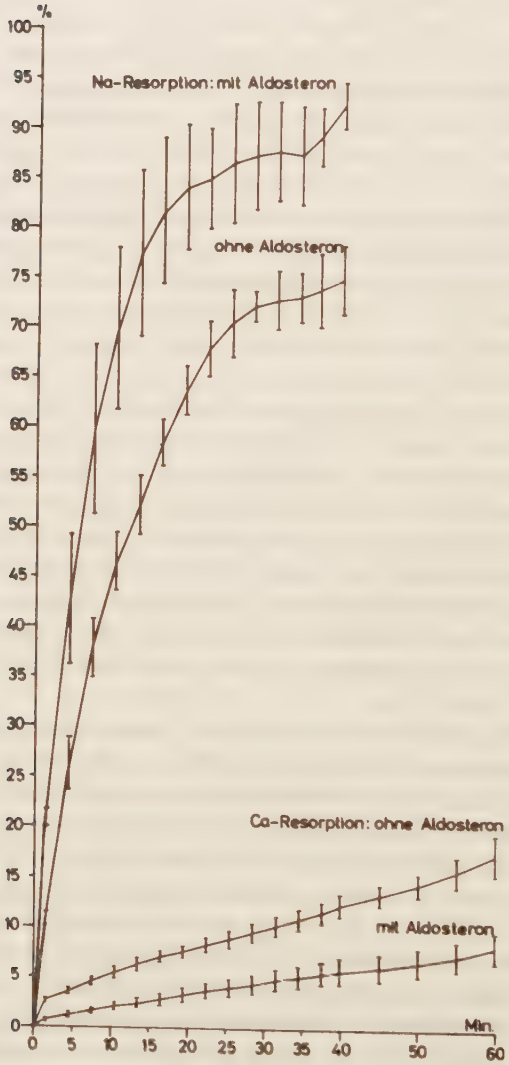

Abbildung 11

Ansicht sind CLARK, GEOFFROY und BOWERS (130), die keinerlei Einfluß von Hydrocortison bei der intestinalen Ca-Resorption sehen. Dagegen stimmen alle Autoren in der Auffassung überein, daß die Urin-Ca-Ausscheidung erhöht wird. Das wiederum spricht aber eher für den hemmenden Effekt bei der Darmresorption von Ca, denn es hat sich schon des öfteren gezeigt, daß gleiche Einflüsse auf Darmresorption und Tubulus-Rückresorption gleiche Ergebnisse gebracht haben. Allein diese Erfahrungen und der Gedanke über die Steuerung des Stoffwechsel-Haushaltes berechtigen, gleichsinnige Mechanismen am Magen-Darmtrakt und an der Niere anzunehmen.

Über die Vorgänge synergischer und antagonistischer Art ist sehr wenig bekannt; man kennt nur Wirkungen,aber keine Wirkungsmechanismen. Eine Sonderstellung in unseren Betrachtungen gebührt dem Citrat, dessen Wirkungsbereich so andersartig und trotz intensiver Forschungen noch so unklar ist. Es steht fest, daß Vit. D die Citrat-Konzentration im Serum und im Gewebe von Intestinum, Niere und Skelet (nicht aber Leber) steigert (131). Weiterhin steht fest, daß Cortison den Serum-Citrat-Spiegel senkt (132), möglicherweise über eine vermehrte Glucosepenetration in die Zelle durch eine Insulin-Steuerung (133). Außerdem wurde beobachtet, daß eine erhöhte Ca-Serum-Konzentration eine Steigerung der Citrat-Konzentration hervorruft (134). Diese 3 Tatsachen lassen Zusammenhänge bei der Ca-Resorption erkennen und eröffnen unter dem Gesichtspunkt speziell der Ca-Aufnahme folgenden möglichen Weg:

Vit. D (fördernd) und Cortison (hemmend) wirken direkt auf den Transport-Mechanismus oder die Permeabilität für die Ca-Resorption ein. Vit. D erhöht den Schwellenwert und erhöht die Citrat-Konzentration. Dadurch wird mehr Ca an Citrat gebunden und aus der relativ erniedrigten Ca-Konzentration gelangen mehr Ca-Ionen zur Resorption. Cortison erniedrigt den Schwellenwert und erniedrigt die Citrat-Konzentration. So entsteht weniger Tri-Ca-Citrat und eine relativ hohe Ca-Konzentration bewirkt eine schwache Resorption. Diese Vorgänge spielen sich renal und extrarenal ab und erklären die hohe Ca-Clearance bei Cortison- und Citrat-Verabreichung. Kommt es bei Vit.D zu einer erhöhten Ausscheidung, liegt eine toxische Dosierung mit nachfolgender Tubulus-Schädigung vor. Der Versuch, die Mineralwirksamkeit von Cortison stellvertretend für die von Aldosteron zu betrachten, ist nicht bindend, konnte aber mangels einschlägiger Literatur nicht anders durchgeführt werden.

Auf jeden Fall läßt sich das antagonistische Verhalten von 17-Oxycorticosteron gegenüber Vit. D nicht leugnen. Die extrarenale und vermutlich auch die

renale Wirkung von mineralaktiven Steroiden ist für Ca ähnlich wie für K. Es kommt zu einer vermehrten Ausscheidung in der Niere und verringerten Aufnahme im Darm. Konträr hierzu verhält sich das Na-Ion, das unter dem Einfluß von mineralaktiven Steroiden nicht nur vermindert ausgeschieden, sondern auch vermehrt aufgenommen wird.

Die Ca-Resorption und ihre klinische Bedeutung

Bis jetzt wurden immer nur Gesichtspunkte zur Sprache gebracht, die als Ergebnisse von Untersuchungen und Überlegungen zur Klärung des Fragenkomplexes "Ca-Resorption" beitragen sollten. Im Folgenden soll in Kürze berichtet werden, welche Konsequenzen Ca-Resorptions-Störungen im Bezug auf verschiedene Krankheitsbilder nach sich ziehen können. Die Ca-Resorption nimmt im Gesamt-Ca-Metabolismus nur einen kleinen Teil ein. Es ist aber der einzige Anteil, über den physiologischerweise Ca in den Organismus gelangen kann. Daher ist eine Störung der Aufnahme von entscheidender Bedeutung für den "Calciostaten", wie der Regulationsmechanismus von HOWARD (135) bezeichnet wurde. WERNLY und KÖNIG (136) teilen ihn in 3 Hauptgruppen:

1. in das Zentrum, dargestellt durch Ca-Spiegel des Milieu interne,
2. in die Peripherie, bestehend aus 3 Organen, dem Resorptionsorgan des Darmes, dem Ausscheidungsorgan der Nieren und dem Depotorgan des Skeletes,
3. in ein kompliziertes System humoraler Regulatoren.

Die schematische Darstellung (Abbildung 12, Seite 74), die modifiziert von WERNLY und KÖNIG übernommen wurde, soll einen Überblick über die Zusammenhänge und die darauf einwirkenden Faktoren geben.

Die Ca-Homoeostase wird durch den von McLEAN und URIST beschriebenen "feed back"-Mechanismus gesteuert, der zwischen Epithelkörperchen und Blut-Ca-Spiegel besteht (137). Denn von WERNLY und KÖNIG (136) wissen wir, daß bei einer Abweichung von 10 - 15 % von der Norm der biologischen Konstanten des Milieu interne Störungen und im weiteren Verlauf irreversible morphologische Schäden auftreten können. Demgegenüber werden Schwankungen von 50 - 100 % der um das Milieu interne gruppierten Systeme leichter toleriert. Aus diesem Schema geht hervor, daß die humoralen Regulatoren nie auf direktem Wege, sondern nur auf dem Umweg über die Peripherie auf den Ca-Spiegel einzuwirken vermögen. Die Peripherie wird von HOWARD (135) als biologische Membran der Apatitkristall-Oberfläche des Knochengewebes, des Basalmembran der Nierentubuli und des Darmepithels versinnbildlicht, wobei NEUMAN und NEUMAN (138) berichteten, daß die Vermittlung zwischen humoralen Regulatoren und der biolo-

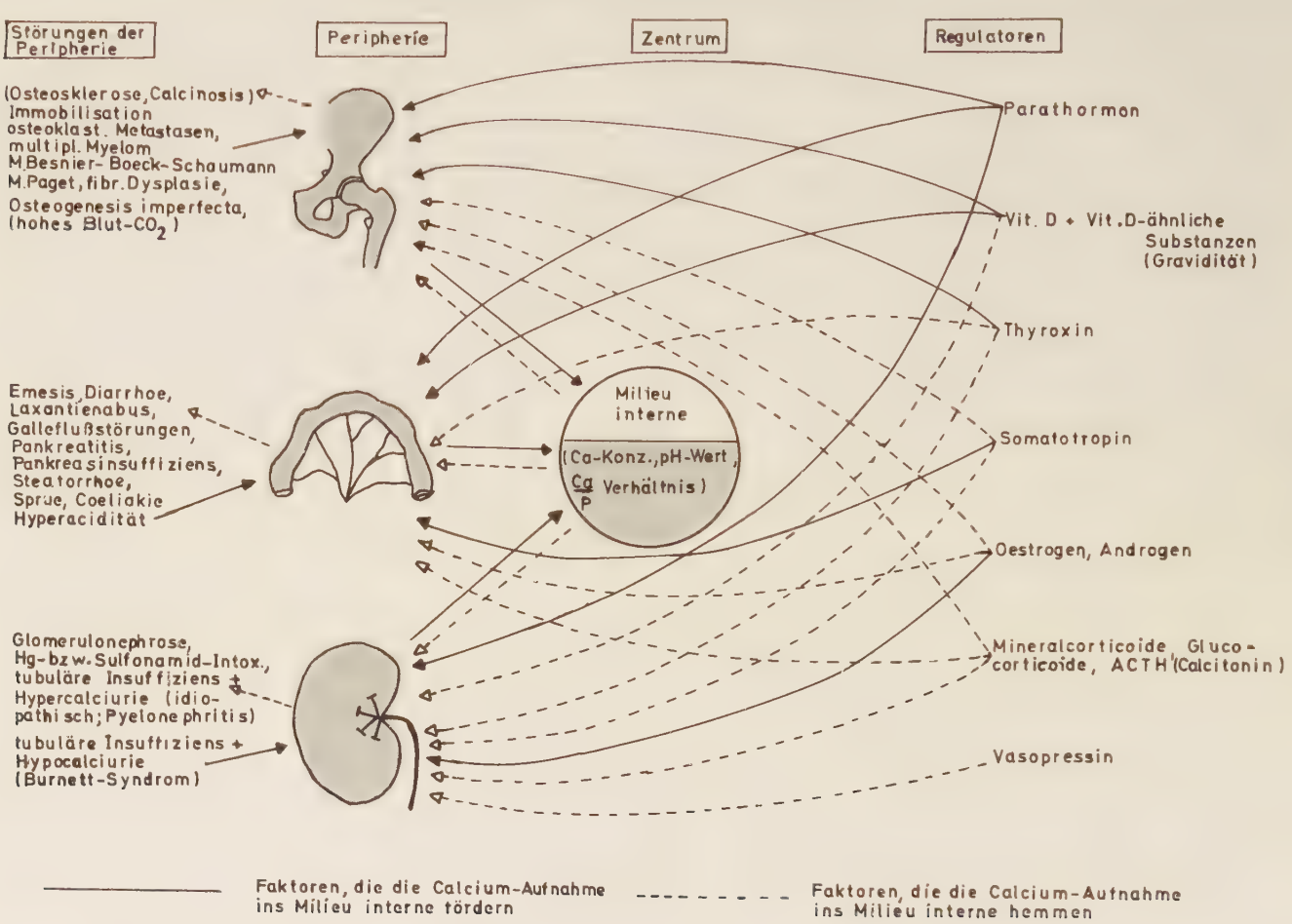

Abbildung 12

gischen Membran über die Zitronensäure abläuft (dank ihrer Fähigkeit, lösliche Ca-Komplexe zu bilden).

Die Störungen des Ca-Haushaltes kann man infolgedessen dreiteilen und zwar in Störungen der Ca-Resorption, in solche der Verteilung und in die der Ausscheidung. Freilich entspricht diese Aufteilung nicht den natürlichen Vorgängen; denn diese greifen ineinander über und bilden eine reaktionsbereite Einheit. Deshalb können die Resorptionsstörungen auch nur im Zusammenhang gesehen werden.

Zu einer Verminderung der Ca-Aufnahme aus dem Darm führen pathologische Milieu-Veränderungen des Darminhaltes und der Mucosa. Dazu sind vor allem Diarrhöen verschiedener Genese zu rechnen, wie sie nach ausgedehnten Darmresektionen, Entzündungen der Darmschleimhaut, Infektionskrankheiten (z.B. Ruhr, Cholera, Typhus, Darm-Tuberculose), Uraemie und innersekretorischen Störungen (z.B. Hyperthyreose), nach Achylia gastrica und Pfortaderstauung auftreten können. Hierbei kommt es durch die starken Wasser- und Elektrolytverluste ebenfalls zu einer starken Ausscheidung von Ca, wobei zusätzlich durch die eventuell lädierte Darmschleimhaut die Resorption stark eingeschränkt ist. Ähnlich wirkt sich auch heftiges Erbrechen aus.

Als häufigste Ursache einer enteralen Hypocalcaemie ist das primäre Malabsorptionssyndrom (einheimische Sprue, Coeliakie) oder das sekundäre Malabsorptionssyndrom (Gallefluß-Störungen, Pankreatitis, Pankreas-Insuffiziens, Whipplesche Krankheit) anzusehen. Überhaupt muß bei Auftreten von Steatorrhoe auch durch die übermäßige Bildung von Kalkseifen an eine Resorptions-Störung gedacht werden. Hypocalcaemien sind beim "Syndrom der blinden Schlinge", bei Sklerodermie, bei Ileitis terminalis, bei Amyloidose, bei Colitis ulcerosa, bei Ikterus und nach Darm- und Magenresektionen beobachtet worden (137). Bei Hypacidität wird weniger als die Hälfte der normal resorbierten Ca-Menge aufgenommen (58). Bei all den aufgezählten Möglichkeiten der Malabsorption wurde in einigen Fällen auch eine Tetanie gesehen. Ob diese allein als Folge der Hypocalcaemie zu werten ist, bleibt dahingestellt, nachdem RAPOPORT (139) schreibt, daß eine Tetanie bei niedrigem Ca-Spiegel nur im Zusammenhang mit einem normalen oder erhöhten pH-Wert sich manifestieren kann. ALBRIGHT und REIFENSTEIN (140) definierten die Osteoporose als eine Erkrankung der Knochenmatrix bei normalem Mineralhaushalt. Demnach ist bei der enteralen Osteopathie (in Analogie zur renalen Osteopathie (137) keine Osteoporose, sondern eine Osteomalacie zu erwarten. GOSSMANN (137) bezeichnet sie aber als eine Mischform von Osteoporose und Osteomalacie.

In Verbindung mit den Resorptions-Störungen muß daran gedacht werden, daß ein Vit. D-Mangel nicht nur durch zu geringe Zufuhr oder durch mangelnde UV-Lichtbestrahlung, sondern auch durch eine Steatorrhoe bedingt sein kann. Auf diese Weise kann es dann über eine "sekundäre" Hypocalcaemie zur reinen Form der Rachitis bzw. der Osteomalacie kommen.

Von entscheidender Bedeutung sind vor allem die humoralen Faktoren. Hyperthyreose, Hypoparathyreoidismus, Morbus Cushing und Aldosteronismus (Connsyndrom, sekundärer Aldosteronismus) bewirken ebenfalls eine Resorptionshemmung. Auf dem Weg über den Aldosteronismus ist auch die Hypocalcaemie beim nephrotischen Syndrom zu erklären. Ein seltener Fall von Ca-Resorptionsstörung wurde von PRADER et al. (141) berichtet, bei dem ein Riesenzelltumor durch Erzeugung eines Vit. D-Antagonisten eine klassische Rachitis hervorrief.

Selbst eine massive Hypocalcaemie führt praktisch nie zu einer hämorrhagischen Diathese. Man muß aber daran denken, seit von FANCONI ein entsprechender Fall beschrieben worden ist (142).

Vom Standpunkt der Ernährung aus bedeutet eine oxalsäurereiche (z.B. Rhabarber, Spinat, Brunnenkresse) und phytinsäurereiche (Cerealien) Nahrung durch Bildung unlöslicher Ca-Salze der Oxalsäure bzw. der Inosithexaphosphorsäure eine verminderte Resorption, ebenso wie an bestimmten Ionen reiche Lösungen, wie sie früher geschildert wurden.

Auch bei der Medikation von Laxantien ist darauf zu achten, daß es durch Abusus infolge der beschleunigten Passage nicht zu einer verringerten Ca-Aufnahme kommt. Gaben von Na-Aethylendiamintetraacetat wirken als Ca-Fänger.

Bei der Diagnosestellung ist also darauf zu achten, daß man bei Hypocalcaemie als erstes eine Gastro-Enteropathie ausschließt. Als zuverlässige Hilfsmittel haben sich zusätzlich zu den alten Bestimmungen des Blutcalciumspiegels, der Urincalciumausscheidung, der galvanischen und faradischen Erregbarkeit, der QT-Dauer im EKG (verlängert) und der Röntgendiagnostik die neueren Verfahren der Bestimmung der renalen Hydroxyprolinausscheidung (als Maß des Knochenabbaus) und des Ca-Infusionstestes nach NORDIN und FRASER (137) bewährt. Sonstige Hinweise können Haarausfall, trockene Haut, Zahndefekte, Nagelrinnen und Linsentrübungen geben.

Nach dem bisher Gesagten wird sich also eine Therapie zunächst auf die Behandlung des Grundleidens stützen. Am günstigsten ist eine glutenarme Diät, die aber möglichst reich an Eiweiß und dissoziablen Ca-Verbindungen sein soll. Natürlich darf auch eine wohl dosierte Vit. D-Zufuhr nicht fehlen. Vit. C wird als günstig beschrieben. Mg-Gaben haben schon oft eine scheinbar therapieresistente Hypocalcaemie gebessert (137). Eine Ca-Therapie mit Suppositorien ist sinnlos.

Die parenterale Ca-Therapie ist wegen ihrer membranstabilisierenden und damit antiphlogistischen und antiallergischen Wirkung auf das Gewebe, die wahrscheinlich durch die vernetzende Anordnung der Ca-Ionen im Zitronensäureverband zustande kommt, ein ebenso beliebtes Anwendungsmittel wie bei Störungen der Blutgerinnung. (Umwandlung von Proconvertin zu Convertin und Prothrombin zu Thrombin). Man darf dabei nicht vergessen, daß die zwar außerordentlich hilfreiche antitetanische Wirksamkeit der Ca-Ionen (z.B. beim Herzstillstand) auf Grund der schnellen Verteilung von ziemlicher Bedeutung ist, daß aber dadurch ebenso die Behandlung von Digitalis oder Strophantin in ihrer Wirkung durch den Synergismus potenziert werden kann (Gefahr des Kammerflimmerns).

Eine Ca-Resorptionserhöhung ist vor allem beim Hyperparathyreoidismus (139), bei Vit. D-Intoxikation und bei Unterfunktion der Nebennierenrinde, wie bei M.Addison zu erwarten. Eine übertriebene Aufnahme stellt sich ebenfalls beim Milch-Alkali-Syndrom ein.

Im Bereich der Vit.-D-Intoxikation (ebenso Dihydrotachysterinüberdosierung) ist an Vit. D-ähnliche Substanzen zu denken, die bei der BOECK'schen Sarkoidose, gewissen Skeletcarcinomatosen (Plasmocytom), Leukämien und malignen Tumoren (z.B. Bronchial- und Ovarialcarcinom, Hypernephrom) auch ohne Skeletmetastasierung auftreten können (136).

Für eine durch einen Hyperparathyreoidismus eventuell hervorgerufene enterale Hypercalcaemie sprechen manchmal Nephrolithiasis, Cholelithiasis, Calculus salicalis, Calculus vesicalis, Pankreatitis, Hyperacidität, sogar Ulcus ventriculi et duodeni.

Auch die durch Resorptionserhöhung entstandene Hypercalcaemie läßt sich durch die vorhin erwähnten Untersuchungsmethoden und durch Vermehrung der Citronensäureausscheidung diagnostizieren. Dabei ist die QT-Dauer des EKG verkürzt. Außer diesen diagnostischen Möglichkeiten sprechen für eine

Hypercalcaemie die typischen Erscheinungen der Polyurie, Polydipsie, Muskelschwäche, Appetitlosigkeit, Nausea, Ermüdung und Bandkeratitis.

Nach Beseitigung des Grundleidens läßt sich eine außerdem bestehende erhöhte Ca-Aufnahme aus dem Darmlumen durch eine glutenreiche, eiweißarme Diät, durch Vermeidung jeder Vit. D-Zufuhr, durch Diureseförderung, durch EDTA-Gaben, durch Glucocorticoide (nicht bei primärem Hyperparathyreoidismus) und Aldosteron-Injektionen beheben.

Über dem ganzen Komplex der Ca-Resorption steht die Frage der Adaptation, die von MALM (143) und von NICOLAYSEN et al. (144) eingehend untersucht wurde. Die Adaptation unterliegt natürlich dem Milieu interne mit seinem Regelkreis. Der wichtigste Faktor dabei ist die intestinale Anpassungsfähigkeit. Funktioniert sie, können die Schwankungen an der Peripherie des Calciostaten ohne weiteres ausgeglichen werden. So konnte NORDIN (96) bei vergleichenden Untersuchungen von Bevölkerungsgruppen in Afrika, Europa und Amerika feststellen, daß die niedrige Ca-Zufuhr mit der Nahrung in Westafrika bei der Bevölkerung durch stärkere Resorption und geringere Ausscheidung den Bedarf deckt. Neuere Ergebnisse von JEKAT (52) zeigen, daß Ca eine hohe Adaptationszeit besitzt und gibt den Anpassungskoeffizienten mit 33,8 mg/kg und Tag an. Selbstverständlich stellt eine Gravidität und folgende Lactation erhöhte Anforderungen an die Adaptation. Vermutlich ist auch die in ihrer Genese ungeklärte Alters-Osteoporose auf eine mangelnde Anpassungsfähigkeit zurückzuführen.

Zusammenfassung

Am Ende der Ausführungen soll noch kurz eine Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Arbeit gegeben werden. Die Notwendigkeit ihrer Durchführung ist an die Erkenntnis geknüpft, daß den Vorgängen des Elektrolyt- und Wasserstoffwechsels heute in zunehmendem Maße eine begründete Bedeutung zukommt. Die Möglichkeit solcher Untersuchungen wurde erst durch die Anwendung radioaktiver Markierung geliefert, weshalb sie auch jetzt um so intensiver ausgenützt wird. Von SCHOLER, CODE, VISSCHER und MOLL wurde eine Methode entwickelt, die es erlaubte, an Stelle der bisher durchgeführten reinen Bilanzuntersuchungen genaue quantitative Bestimmungen der Resorptionsgrößen von D_2O, $Na^{22/24}$ und K^{42} aus dem Darm von Mensch und Tier durchzuführen. In diesem Fall kam die Resorption von Ca^{45} am Rattendarm zur Untersuchung. Dazu war es notwendig, in einer eigenen Testreihe die Verteilungsrate von Ca^{45} zu bestimmen. Dies geschah durch Injektion in die Vena femoralis unter Sicht und Entnahme von Blutproben zu vorher bestimmten Zeiten aus der freipräparierten Arteria femoralis. Nach 2 Stunden war das Equilibrium erreicht. Der Verteilungsvorgang ließ sich in folgende Gleichung mit exponentialen Gliedern zusammenfassen (dazu Abbildung 2):

$$\text{Konz.T.} = 5{,}4\, e^{-0{,}884\, t} + 2{,}8\, e^{-0{,}0462\, t} + 1$$

Die Resorptionsgrößen wurden durch Iteration der ansteigenden arteriellen Blutaktivitäts-Konzentration, welche in den nachfolgenden Experiment-Gruppen ebenfalls durch Blutproben aus der Arteria femoralis nach Verabreichung des Isotops in ligierte Darmsegmente bestimmt wurde, und der vorher festgestellten Schwundrate errechnet. Die Ergebnisse daraus waren folgende:

1. die Ca-Resorption erfolgt vor allem im oberen Dünndarmabschnitt und nimmt in aboraler Richtung erheblich ab (im Jejunum 31,11%, im Ileum 17,30% und im Colon 5,59%).

2. Die Ca-ärmere Lösung wurde relativ besser resorbiert (Jejunum 73,54%, Ileum 20,11% und Colon 14,26%).

3. Die Ca-reichere Lösung hatte die prozentual niedrigste Resorptionsrate (Jejunum 20,41%, Ileum 8,47% und Colon 5,525%).

4. Außer den Ca-Konzentrations-Unterschieden traten auch Unterschiede in der Zusammensetzung der Kationen K, Na, Mg, Fe, Mn und der

Anionen Cl, SO_4, HCO_3, NO_3 auf, durch deren Wirkung auf die Permeabilität oder den Transportmechanismus bzw. durch ihre Bindungsfähigkeit bzw. durch ihren kombinierten Einfluß eine Resorptionsförderung in einem Fall und eine Resorptionshemmung im anderen Fall hervorgerufen wurde.

5. Bei Gaben von Aldosteron stellte sich eine erhebliche Resorptionsabnahme am Ileum ein (8,24% gegenüber 17,30%).

6. Die mögliche kompetitive Hemmung des Kations durch andere Ionen spricht für das Vorhandensein von Trägersystemen, die im oberen Dünndarmabschnitt in weit größerem Maße als in den tieferen Darmabschnitten vorhanden sind.

7. Für eine gute Ca-Resorption ist notwendig, daß es in möglichst ionisiertem Zustand oder als leicht dissoziabler Komplex verabreicht wird.

8. Die Ca-Resorption ist Ausdruck der Adaptationsfähigkeit des Organismus, die sich über einen Regelkreis in der Einstellung eines bestimmten Schwellenwertes kundtut.

Man kann mit der Feststellung des amerikanischen Kristallographen ZETTLEMOYER schließen: "Was wir auch immer der Insel unserer Erkenntnisse im Meer des Nichtwissens anfügen - wir erweitern doch nur die Grenze zwischen dem Bekannten und dem Unbekannten" (145).

Am Ende dieser Arbeit danke ich herzlich
Herrn Privatdozent Dr. med. Moll für das Thema
und für sein großes Verständnis und seine immerwährende Hilfe bei der Durchführung; ebenso
Herrn Diplomphysiker Dirnagl für seine vorzüglichen Ratschläge, nicht zuletzt Herrn Privatdozent
Dr. med. Drexel für seine wertvollen Anregungen
und der medizinisch-technischen Assistentin
Frau Köhl für ihre aufopferungsvolle Mitarbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

1) HUNGERLAND H.
Calcium- und Phosphatstoffwechsel, in Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten von Zöllner N. 865, 1957

2) HAESER H.
Geschichte der Medizin
Band 1 1875

3) DIEPGEN P.
Geschichte der Medizin 1965

4) KATZENELLENBOGEN M.
Der Einfluß der Diffusibilität und Lipoidlöslichkeit auf die Geschwindigkeit der Darmresorption
Pflügers Arch. Ges. Physiologie: 14, 522-544, 1906

5) RABINOVITSCH J.
Factors Influencing the absorption of water and chlorides from the intestine.
Am. J. Physiology: 82, 279-289, 1927

6) DENNIS C., M.B. VISSCHER
The influence of various factors upon intestinal absorption involving osmotic work in the unesthetized dog.
Am. J. Physiology: 129, 176-181, 1940

7) BERGER E., G. KANZAKI, M. HOMER
Simultaneous flux of sodium into and out of the dog intestine.
Am. J. Physiology: 196, 74 - 82, 1959

8) SCHOLER J.F., C.F. CODE
Rate of absorption of water from stomach and small bowel of human beings.
Gastroenterology: 27, 565, 1954

9) CODE C.F., P. BASS, G. McCLARY, R. NEWNUM, A. ORVIS
Absorption of water, sodium and potassium in small intestines of dogs.
Am. J. Physiology: 199, 281, 1960

10) VISSCHER M.B., E.S.FLETSCHER, C.W.CLARK, H.P.GREGOR, M.BUSHEY, D.E.BARKER
Isotopic tracer studies on the movement of water and ions between intestinal lumen and blood.
Am.J.Physiology: 142, 550-575, 1944

11) MOLL H.C.
Untersuchungen zum Resorptionsgeschehen von Natrium und Kalium aus dem Verdauungstrakt unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses der Nebenniere.
Habilitationsschrift 1963

12) GEIGY J.R.
Wissenschaftliche Tabellen, Geigy
Documenta Geigy: 244, 1960

13) MOLL H.C.
Untersuchungen zum Resorptionsgeschehen von Natrium und Kalium aus dem Verdauungstrakt unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses der Nebenniere.
Habilitationsschrift 8-15, 1963

14) FLEXNER L.B., D.B.COWIE, G.J.VOSBURGH
Studies on capillary permeability with tracer substances.
Symposis on quantitative Biol.Cold Spring Harbor
13, 88-98, 1948

15) SOLOMON A.K.
The kinetics of biological processes. Special problems with the use of tracers.
Advances in biological and medical Physics. Academic Press Vol.III
65-97, 1953

16) GEIGY J.R.
Wissenschaftliche Tabellen, Geigy
Documenta Geigy: 16-17, 1960

17) HIGGINS J.A., C.F.CODE, A.L.ORVIS
The influence of motility on the rate of absorption of sodium and water from the small intestine of healthy persons.
Gastroenterology: 31, 179-190, 1956

18) REITEMEIER R.J., C.F.CODE, A.L.ORVIS
The barrier offered by the gastric mucos of healthy persons to the absorption of sodium.
Journal of appl.Physiology: 10, 1957

19) GROISSER V.W., J.T.FARRAR
Absorption of radioactive sodium from the intestinal tract of man. I. Effect of intestinal motility. II. Effect of an organo mercurial.
Journal of Clin. Invest.: 39, 1607-1613, 1960

20) FORBES G.B., A.PERLAY
Estimation of total body sodium by isotopic dilution. I. Studies on young adults.
J.Clinic. Investigation: 30, 558-565, 1951

21) EDELMAN S.S.
Exchange of water between blood and tissues.
Am.J.Physiology: 171, 279-296, 1953

22) BEST C.H., N.B.TAYLOR
The physiological basis of medical practise.
Baltimore. 1056, 1961

23) HEVESY G.v.
Application of radioactive indicators in biology.
Ann.Rev.Biochem. 9, 641, 1940

24) HEVESY G.v.
Anwendung von Isotopenindikatoren in physiologischen Untersuchungen.
Clin.Wschr. 35, 201, 1957

25) HAHN K., G.v.HEVESY
Rate of penetration of ions through capillary wall.
Acta physiol.scand. 1, 347, 1940

26) HAHN L., G.v.HEVESY
Potassium exchange in the stimulated muscle.
Acta physiol.scand. 2, 51, 1941

27) HAHN L., G.v.HEVESY
Rate of penetration in ions into erythrocytes.
Acta physiol.scand. 3, 193, 1942

28) BURCH G.E., P.REASER, J.CRONWICH
Rates of sodium turnover in normal subjects and in patients with congestive heart failure.
J.Lab.clin.Med. 32, 1169-1191, 1947

29) SCHWIEGK H., F. TURBA
Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie.
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1275, 1961

30) MERTZ D.P., E.EPPLER
Die Charakteristik von Verteilungsvorgängen in den extracellulären Flüssigkeitsphasen; Spiegelkinese von Inulin.
Klin.Wschr. 37, 588-595, 1959

31) FLEXNER L.B., D.B.COWIE, G.J.VOSBURGH
Cold.Spr.Harb.Symp.
quant.Biol. 13, 88, 1948

32) SWEET W.H., A.K.SOLOMIN, B.SELVERSTONE
Trans.Amer.Neur.Ass. 73, 228, 1948

33) ALTMANN Ph.
Handbook of Circulation.
National Academy of Sciences, National Research Council
WB Saunders 1959

34) GEIGY J.R.
Wissenschaftliche Tabellen, Geigy.
Documenta Geigy. 486, 1960

35) HOPPE - SEYLER/THIERFELDER
Handbuch der Physiologisch- und Pathologisch-chemischen Analyse.
Bd. 5 1953

36) TOWERUD S.U.
Calcium-vitamin D-parathyroid interrelationships in lactating rats.
In: The transfer of calcium and strontium across biological membranes.
Ed. by R.H.Wasserman
Academic Press New York-London 341-358, 1963

37) USSING H.H.
In: Ion transport across membranes
Ed. H.T.Clark and Nachmansohn 3, 1954

38) HOGBEN C.A.M.
General aspects of ion transport.
In: The transfer of calcium and strontium across biological membranes
Ed.by R.H.Wasserman
Academic.Press New York-London, 24, 1963

39) WOOLLEY D.W.
Transport of calcium through cell membranes as mediated by certain hormones.
In: The transfer of calcium and strontium across biological membranes
Ed.by R.H.Wasserman
Academic.Press New York-London 375-382, 1963

40) GILBERT D.L., W.O.FENN
Calcium equilibrium in muscle.
J.Gen.Physiol. 40, 393-408, 1957

41) ENGSTROM G.W., H.F.DeLUCA
The action of vit.D in vivo and in vitro on the release of calcium from kidney mitochondria.
J.Biol.Chem. 237, 974-975, 1962

42) WALSER M., B.H.B.ROBINSON
Renal excretion and tubular reabsorption of calcium and strontium.
In: The transfer of calcium an strontium across biological membranes.
Ed. by R.H.Wasserman
Academic Press New York-London 305-326, 1963

43) SHANES A.M., C.P.BIANCHI
The distribution and kinetics of release of radiocalcium in tendon and skeletal muscle.
J.Gen.Physiol. 42, 1123-1137, 1959

44) SCOTT G.H.
Distribution of mineral ash in striated muscle cells.
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 29, 349-351, 1932

45) BIANCHI C.P., A.M.SHANES
Radiocalcium release by stimulated and potassium-treated sartorius muscles of the frog.
J.Gen.Physiol. 43, 481-493, 1960

46) NIEDERGERKE R.
Calcium and the activation of contraction.
Experientia 15, 128-130, 1959

47) HODGKIN A.L., R.D.KEYNES
J.Physiol. 138, 253, 1957

48) NIEDERGERKE R.
The staircase phenomenon in the frog's ventricle and the action of calcium.
J.Physiol. 128, 55, 1955

49) BELANGER R.C., C.P.LEBLOND, R.C.GREULICH
Ann., N.Y.Acad.Sci. 60, 631, 1955

50) BELANGER L.F., W.J.VISEK, W.E.LOTZ, C.L.COMAR
The effects of fluoride feeding on the organic matrix of bones and teeth of pigs as observed by autoradiography after in vitro uptake of Ca^{45} and S^{35}.
J. biophys. biochem. Cytol. 3, 559-566, 1957

51) SCHWIEGK H., F.TURBA
Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie.
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1268, 1961

52) JEKAT:
Vortrag a. d. Med. Klinik in München 1966

53) HARRISON H.E., H.C.HARRISON
Transfer of Ca^{45} across intestinal wall in vitro in relation to action of vit. D and cortisol.
Am. J. of Physiology: 199, 265-271, 1960

54) SCHACHTER D., S.M.ROSEN
Active transport of Ca^{45} by the small intestine and its dependence on vit. D.
Am. J. of Physiology: 196, 357-362, 1959

55) SCHACHTER D.
Vitamin D and the active transport of calcium by the small intestine
In: The transfer of calcium and strontium across biological membranes
Ed. by R.H.Wasserman
Academic Press New York-London 197-210, 1963

56) SCHACHTER D., E.B.DOWDLE, H.SCHENKER
Active transport of calcium by the small intestine of the rat.
Am. J. Physiol. 198, 263-268, 1960

57) HARRISON H.E., H.C.HARRISON
Theories of vitamin D action
In: The transfer of calcium and strontium across biological membranes
Ed. by R.H.Wasserman
Academic Press New York-London 229-251, 1963

58) MAURER W., A.ZIMMER
Verfahren zur Bestimmung der Azidität des Magens ohne Magenschlauch über Untersuchung von Urin-Proben.
Münch. med. Wschr. 94, 1072-1078, 1952

59) ZUCKER T.F., M.J.MATZNER
On the pharmacological action of the anti-rachitic active principle of cod liver oil.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.
Vol. XXI 186, 1923-1924

60) CARLSSON A.
Metabolism of radiocalcium in relation to calcium intake in young rats.
Acta pharm. et tox. Vol. VII, Suppl. 1 1-74, 1951

61) LINDQUIST B.
Effect of vitamin D on the metabolism of radiocalcium in rachitic rats.
Acta Paediat. Suppl. 86, 1-82, 1952

62) HARRISON H.E., H.C. HARRISON
Studies with radiocalcium: intestinal absorption of calcium.
J. Biol. Chem. 188, 83-90, 1951

63) LENGEMANN F.W.
Over-all aspects of calcium and strontium absorption
In: The transfer of calcium and strontium across biological membranes
Ed. by R.H. Wasserman
Academic Press New York-London 85-96, 1963

64) GEISSBERGER W.
Die Calciumresorption und Retention beim Menschen nach intravenöser, oraler und rectaler Calcium-Verabreichung mit Bilanzen unter Anwendung von radioaktivem Calcium.
Z.F.d.ges.exp.Med. 119, Heft 2 111-142 1952

65) COMAR C.L.
Some over-all aspects of strontium-calcium discrimination
In: The transfer of calcium and strontium across biological membranes
Ed. by R.H. Wasserman
Academic Press New York-London 405-416, 1963

66) WALLACE H.D., R.L. SHIRLEY, G.K. DAVIS
Excretion of Ca^{45} into the gastrointestinal tract of young and mature rats.
J. of Nutrition 43, 469, 1951

67) McCANCE P.A., F.M. WIDDOWSON
Fate of calcium and magnesium after intravenous administration to normal person
Biochem. J. 33, 523-529, 1939

68) GASSILOV R.I.
Physiology and pathology of the secretory function of the small intestine IV secretion of potassium and calcium with the intestinal juice.
Byull. Exptl. Biol. Med. (Moscow) 20, 7/8 60-63, 1945

69) GRANT R.
The relation of calcium content to acidity and butfer value of gastric secretions.
Am. J. Physiol. 132, 467-473, 1941

70) SCHACHTER D., E.B.DOWDLE, H.SCHENKER
Accumulation of Ca^{45} by slices of the small intestine.
Am. J. Physiol. 198, 275-279, 1960

71) GOSSWEILER N., K.KIPFER, G.PORETTI, W.RUMMEL
Der Einfluß von Calcium auf den Kaliumaustritt aus Muskelgewebe.
Pflüger's Arch. ges. Physiol. 260, 154-160, 1954

72) MAZIA D.
Cold Spring Harbor Symp.
Quant. Biol. 8, 195, 1940

73) WEISS J.M.
Mitochondrial changes induced by potassium and sodium induodenal absorptive cell as studied with electron microscope.
J. Exptl. Med. 102, 783-788, 1955

74) BERGER E.Y.
Techniques for studying ion transfer across the alimentary tract
In: The transfer of calcium and strontium across biological membranes
Ed. by R.H. Wasserman
Academic Press New York-London 57-74, 1963

75) WALSER M.
Calcium clearance as a function of sodium clearance in the dog.
Am. J. Physiol. 200, 1099-1104, 1961

76) NIEDERGERKE R., H.C.LÜTTGAU
Antagonism between calcium and sodium ions.
Nature 179, 1066-1067, 1957

77) HODGKIN A.L., A.F.HUXLEY, B.KATZ
Arch. sci. physiol. 3, 129, 1949

78) DUMONT A.P., P.F.CURRAN, A.K.SOLOMON
J.Gen.Physiol. 43, 1119, 1960

79) AULSEBROOK K.A.
physiologist 4, 6, 1961

80) CRAMER C.F., J.DUECK
In vivo transport of calcium from healed Thiry-Vella fistulas in dogs
Am.J.Physiol. 202, 161-164, 1962

81) KODICEK, CRUICKSHANK, RAISZ
In: The transfer of calcium and strontium across biological membranes
Ed. by R.H.Wasserman
Academic Press New York-London 110, 1963

82) GRAN F.C.
Studies on calcium and strontium-90 metabolism in rats.
Acta Physiol.scand. 48, Suppl.167, 1960

83) WASSERMAN R.H.
Vitamin D and the absorption of calcium and strontium in vivo
In: The transfer of calcium and strontium across biological membranes
Ed. by R.H.Wasserman
Academic Press New York-London 221-228, 1963

84) CRAMER C.F.
Quantita ive studies on the absorption and excretion of calcium from Thiry-Vella-Intestinal loops in the dog.
In: The transfer of calcium and strontium across biological membranes
Ed. by R.H.Wasserman
Academic Press New York-London 75-84, 1963

85) DAVIS G.K.
Interactions of calcium with other nutrients in intestinal absorption.
In: The transfer of calcium and strontium across biological membranes
Ed. by R.H.Wasserman
Academic Press New York-London 129-142, 1963

86) COLLY R.W., C.M.FRYE
Am.J.Physiol. 166, 209, 1951

87) HEGSTED D.M., J.J.VITALE, H.McGRATH
The effect of low temperature and dietary calcium upon magnesium requirement.
J.Nutrition 58, 175-188, 1956

88) MAC INTYRE J.
Discussion on magnesium meteabolism in man and animals.
Proc. Roy. Soc. Med. 53, 1037-1039, 1960

89) MALCOLM J.
J. Physiol. (London) 32, 183, 1905

90) TIBBETTS D.M., J.C. AUB
Magnesium metabolism in health and disease; magnesium and calcium excretion of normal individuals, also effects of magnesium, chloride and phosphate ions.
J. Clin. Invest. 16, 491-501, 1937

91) WOOLLEY D.W.
Transport of calcium through cell membranes as mediated by certain hormones.
In: The transport of calcium and strontium across biological membranes
Ed. by R.H. Wasserman
Academic Press New York-London 375-382, 1963

92) LANDTMANN B.
Tierexperimentelle Untersuchungen über den Ca- und P-Stoffwechsel in Knochen mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung des Vit. D
Acta Physiol. Scand. Vol. 8, Suppl. XXVI, S. 15

93) PALMER L.S., C.H. ECKLES, D.J. SCHUTTE
Magnesium sulfate as factor in retention of caldium and phosphorus in cattle.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 26, 58-62, 1928

94) CARLSWELL H.E., J.E. WINTER
J. Biol. Chem. 93, 411, 1931

95) TUFTS E.B., D.M. GREENBERG
J. Biol. Chem. 221, 715, 1958

96) WASSERMAN R.H.
The transfer of calcium and strontium across biological membranes.
Academic Press New York-London 175-182, 1963

97) RICHARDS M.B., W.A. GREIG
Effects of additions of calcium carbonate to diet of breeding mice; effects on reproduction and on heart and thymus weights of weanlings.
Brit. J. Nutrition 6, 265-280, 1952

98) DE H.N., K.P.BASU
Indian J.Med.Research 37, 213, 1949

99) CHAPMAN D.G., J.A.CAMPBELL
Effect of bone meal on the utilization of iron by aneamic rats.
Brit.J.Nutrition 11, 117-1126, 1957
Effect of calcium and phosphorus salts on the utilization of iron by anaemic rats.
Brit.J.Nutrition 11, 127-133, 1957

100) GREIG W.A.
Effects of additions of calcium carbonate to diet of breeding mice; haematology and histopathology.
Brit.J.Nutrition 6, 280-294, 1952

101) COTZIAS G.C.
Federation Proc. 19, 655, 1960

102) WACHTEL L.W., C.A.ELVEHJEM, E.B.HART
Studies on physiology of manganese in rat.
Am.J.Physiol. 140, 72-82, 1943

103) MILLER R.C., T.B.KEITH, M.A.McCARTY, W.T.S.THORP
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med. 45, 50, 1940

104) CRAMER C.F.
In: The transfer of calcium and strontium across biological membranes
Ed. by R.H.Wasserman
Academic Press New York-London 107, 1963

105) NIEPMANN W.
Experimental studies on the intestinal calcium resorption in its dependence on the gastric acidity in man.
Klin.Wschr. 39, 1064-1070, 1961

106) BIANCHI C.P., A.M.SHANES
The effect of the ionic milieu on the emergence of radiocalcium from tendon and from sartorius muscle.
J.Cell.Comp.Physiol. 56, 67-76, 1960

107) NICOLAYSEN R.
Influence of vitamin D on absorption of calcium from intestine of rats. Experiments with isolated loops.
Acta Physiol.Scand. 22, 260-266, 1951

108) LOEW O.
Das Calcium im Leben der Haustiere.
Verlag der ärztl. Rundschau/Otto Gmelin Mü. 1930

109) BAYLOR C.H., M.E. VAN ALSTINE, E.H. KEUTMANN, S.H. BASSETT
J. Clin. Investigation 29, 1167-1176, 1950

110) MALM O.J.
On phosphates and phosphoric acid as dietary factors in the calcium balance of man.
Scand. J. Lab. Invest. 5, 75, 1953

111) TEREPKA A.R., C.M. DOWSE, W.F. NEUMAN
Unifying concepts of parathyroid hormone action.
AEC Research and Development Report UR 577, 1960

112) THOMPSON D.D., H.H. HIATT
Effect of phosphate loading and depletion on the renal excretion and reabsorption of inorganic phosphate.
J. clin. Invest. 36, 566, 1957

113) LAU S.H., A.G. GOLDMAN, J. GROSSMAN
Metabolic studies on aluminium gel phosphorus depletion.
Fed. Proc. 19, 251, 1960

114) HAMILTON D., M.M. DEWAR
Effect of citrate and tartrate on experimental rickets.
Am. J. Dis. Child 54, 548, 1937

115) ROMINGER E.
Arch. Kinderheilk. 131, 23, 1944

116) GLANZMANN E.
Z. Vitaminforschung 17, 159, 1946

117) SCHREIER K., H. WOLF
Untersuchungen über den Einfluß der Citronensäure auf den Calciumstoffwechsel.
Z. Kinderheilk. 67, 526-544, 1950

118) KLINKE K., B. SCHILLERT
Calciumstoffwechsel und Citronensäure.
Z. Kinderheilk. 70, 345, 1952

119) SCHACHTER D.
In: The transfer of calcium and strontium across biological membranes
Ed. by R.H. Wasserman
Academic Press New York-London 253, 1963

120) RUBIN M.
The biological Implications of alkaline earth chelation.
In: The transfer of calcium and strontium across biological membranes
Ed. by R. H. Wasserman
Academic Press New York-London 25-46, 1963

121) SCHWIEGK H., G. RIECKER, H. P. WOLFF, K. R. KOCZOREK
Intrazelluläre Wasser- und Elektrolytveränderungen und Aldosteron-produktion.
4. Internat. Kongreß f. Biochemie Sect. 9-27, S. 115

122) MOLL H. C., G. W. DAUGHERTY
Stoffwechsel des Wassers und der Elektrolyte.
In: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechsel-krankheiten von Zöllner N. 2. Aufl. 921-996, 1957

123) GROSS F.
Extrarenale Wirkungen des Aldosteron.
Deutsche Med. Wschr. 86/42 1989-1995, 1961

124) MOLL H. C., K. R. KOCZOREK
Über den Einfluß eines Aldosteron-Antagonisten (SC - 8109) auf die Resorption von Na aus dem Magen-Darm-Trakt von Ratten.
Klin. Wschr. 40, 825-827, 1962

125) KOCZOREK K. R.
Die aldosteron-antagonistischen Spirolactone, Grundlagen ihrer Indikation und Anwendung.
Der Internist 2, 640-654, 1961

126) SPÄT A., M. SALIGA, J. STURCZ, J. SOLYOM
Effect of aldosterone on intestinal transport of sodium and potassium.
The Lancet Vol. II 96, 1963

127) HARRISON H. C., H. E. HARRISON, E. A. PARK
Vit. D and citrate metabolism. Inhibition of vitamin D by cortisol.
Proc. Soc. Exptl. 96, 96, 1937

128) WILLIAMS G. A., E. N. BOWSER, W. JHENDERSON, V. UZGINIES
Effects of vitamin D and cortisone on intestinal absorption of calcium in the rats. (Introduced by H. J. Zimmermann)
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 106, 664, 1961

129) HOLDSWORTH E. S.
Calcium metabolism in chicks.
Proc. 5th Intern. Congr. Nutrition, Washington 5, 1960

130) CLARK J., R.F. GEOFFROY, W. BOWERS
Effect of adrenal cortical steroids on calcium metabolism.
Endocrinology. Vol. 64, 849-856, 1959

131) STEENBOCK H., S.A. BELLIN
J. Biol. Chem. Vol. 205, 985, 1953

132) HARRISON H.C., H.E. HARRISON
Cortisol and citrate metabolism.
Am. J. of Physiol. 196, 943, 1959

133) LEVINE R.
Survey of Biological Progress.
New York: Acad-Press, Vol. III 185, 1957

134) HARRISON H.E., H.C. HARRISON
Vit. D and citrate metabolism: Studies on rachitics infants.
The yale Journal of Biol. and Med. 24, 273-283, 1951/52

135) HOWARD J.E.
Calcium metabolism, bones and calcium homeostasis; a review of a certain current concepts.
J. clin. Endocr. 17, 1105-1123, 1957

136) WERNLY M., M.P. KÖNIG
Hypercalcaemiesyndrom und Hypercalciurie.
Schweiz. Med. Wschr. 36, 769, 1961

137) GOSSMANN H.
Calcium-Stoffwechsel bei Erkrankungen des Dünndarms.
Der Internist. 7, 236, 1966

138) NEUMAN W.F., W.M. NEUMAN
The chemical dynamics of bone mineral.
University of Chicago Press, Chicago 1958

139) RAPOPORT S.M.
Med. Biochemie Berlin 841, 1964

140) ALBRIGHT F., JR. E.C. REIFENSTEIN
The parathyroid glands and metabolism bone disease.
Baltimore 1948

141) PRADER A., R. ILLIG, E. UEHLINGER, G. STALDER
Rachitis infolge Knochentumors.
Helv. paediat. Acta 14, 554-565, 1959

142) HEGGLIN R.
Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Thieme-Verlag Stuttgart 103, 1963

143) MALM O.J.
Adaption to alterations in calcium intake.
In: The transfer of calcium and strontium across biological membranes
Ed. by R.H. Wasserman
Academic Press New York-London 143-173, 1963

144) NICOLAYSEN R., N. EEG-LARSEN, O.J. MALM
Physiology of calcium metabolism.
Physiol. Revs. 33, 424-444, 1953

145) BORLE A.B., B.E.C. NORDIN, B. COURVOISIER, B. JEANRENAUD, M. JENNY
Der Phosphor-Kalzium-Stoffwechsel.
Acta Clinica Nr. 2
Documenta Geigy 36, 1963

L E B E N S L A U F

Am 22. Februar 1940 wurde ich, Peter, Max, Joseph, Joachim S a u e r, als Sohn des Diplom-Brau-Ingenieurs Max Sauer und seiner Ehefrau Rosa, geb. Dechant, in Freising geboren. Ich bin römisch-katholisch. Meine Kindheit verbrachte ich während des Krieges in Freising.

Nach dem Besuch der Volksschule in Roding und Freising trat ich in das Humanistische Dom-Gymnasium in Freising ein, an dem ich 1960 das Abitur ablegte.

Im gleichen Jahr immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Nach 2 Semestern Chemie, während deren ich auch mehrere Vorlesungen anderer Fakultäten hörte, widmete ich mich dem Studium der Medizin, dessen vorklinischen Teil ich mit dem Physikum 1964, dessen klinischen Teil ich mit dem Staatsexamen 1967 abschloß.